

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

FRAV2003/0008 US NP

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07D 305/14, 407/12, 409/12, 417/12, A61K 31/335	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 96/32387 (43) Date de publication internationale: 17 octobre 1996 (17.10.96)
--	----	---

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/00559
(22) Date de dépôt international: 12 avril 1996 (12.04.96)
(30) Données relatives à la priorité:
95/04559 14 avril 1995 (14.04.95) FR
(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond-Aron, F-92160 Antony (FR).
(72) Inventeurs; et
(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BOUCHARD, Hervé [FR/FR]; 114, avenue Danielle-Casanova, F-94200 Ivry-sur-Seine (FR). COMMERÇON, Alain [FR/FR]; 1, bis rue Charles-Floquet, F-94400 Vitry-sur-Seine (FR).
(74) Mandataire: PILARD, Jacques; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony Cédex (FR).

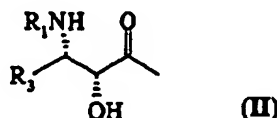
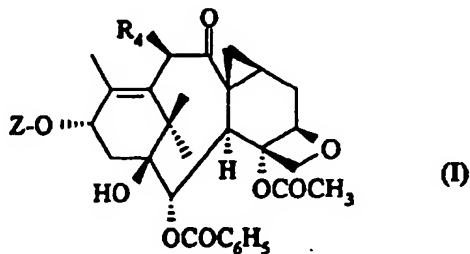
(81) Etats désignés: AL, AU, BB, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, IS, JP, KP, KR, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, brevet ARIPO (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), brevet eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée

Avec rapport de recherche internationale.

(54) Title: NOVEL TAXOIDS, PREPARATION THEREOF, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME

(54) Titre: NOUVEAUX TAXOÏDES, LEUR PRÉPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT



(57) Abstract

Novel taxoids of general formula (I), the preparation thereof, and pharmaceutical compositions containing same, are disclosed. In general formula (I), Z is a hydrogen atom or a radical of general formula (II), wherein R₁ is an optionally substituted benzoyl radical or a radical R₂-O-CO-, where R₂ is an alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, bicycloalkyl, optionally substituted phenyl or heterocyclyl radical; R₃ is an aromatic heterocyclic, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, phenyl or naphthyl radical; and R₄ is an optionally substituted alkoxy, alkenyloxy, alkynyloxy, cycloalkyloxy or cycloalkenyloxy radical. The novel compounds of general formula (I), wherein Z is a radical of general formula (II), have remarkable antitumoral and antineoplastic properties.

BEST AVAILABLE COPY

BEST AVAILABLE COPY

(57) Abrégé

Nouveaux taxoïdes de formule générale (I), leur préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent. Dans la formule générale (I), Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) dans laquelle R₁ représente un radical benzoyle éventuellement substitué ou un radical R₂-O-CO- dans lequel R₂ représente un radical alcoyle, alcényle, alcynyle, cycloalcoyle, cycloalcényle, bicycloalcoyle, phényle éventuellement substitué ou hétérocyclyle, R₃ représente un radical alcoyle, alcényle, alcynyle, cycloalcoyle, phényle, naphtyle ou hétérocyclique aromatique, R₄ représente un radical alcoxy, alcényloxy, alcynyloxy, cycloalcoyloxy ou cycloalcényloxy éventuellement substitué. Les nouveaux produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) présentent des propriétés antitumorales et antileucémiques remarquables.

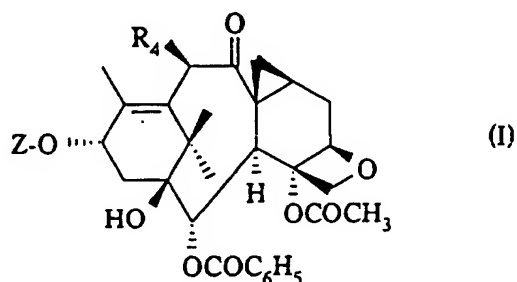
UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brazil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroon	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lituanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

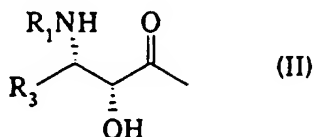
NOUVEAUX TAXOÏDES, LEUR PREPARATION ET LES COMPOSITIONS
PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

La présente invention concerne de nouveaux taxoïdes de formule générale :



5 dans laquelle :

Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale :



dans laquelle :

R_1 représente un radical benzoyle éventuellement substitué par un ou
 10 plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes
 d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy
 contenant 1 à 4 atomes de carbone ou trifluorométhyle, thénoyle ou furoyle ou un
 radical $R_2-O-CO-$ dans lequel R_2 représente :

- un radical alcoyle contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 8
 15 atomes de carbone, alcynyle contenant 3 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle
 contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone,
 bicycloalcoyle contenant 7 à 10 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement
 substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les
 radicaux hydroxy, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont
 20 chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, pipéridino, morpholino,
 pipérazinyl-1 (éventuellement substitué en -4 par un radical alcoyle contenant 1 à 4
 atomes de carbone ou par un radical phénylcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4

atomes de carbone), cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, phényle (éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone), cyano, carboxy ou alcoxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone,

- un radical phényle ou α - ou β -naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical hétérocyclique aromatique à 5 chaînons choisi de préférence parmi les radicaux furyle et thiényle,

- ou un radical hétérocyclyle saturé contenant 4 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone,

R_3 représente un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle droit ou ramifié contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle droit ou ramifié contenant 2 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, phényle ou α - ou β -naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, alcényles, alcynyles, aryles, aralcoyles, alcoxy, alcoylthio, aryloxy, arylthio, hydroxy, hydroxyalcoyle, mercapto, formyle, acyle, acylamino, aroylamino, alcoxycarbonylamino, amino, alcoylamino, dialcoylamino, carboxy, alcoxycarbonyle, carbamoyle, alcoylcarbamoyle, dialcoylcarbamoyle, cyano, nitro et trifluorométhyle, ou un hétérocycle aromatique ayant 5 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre et éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, aryles, amino, alcoylamino, dialcoylamino, alcoxycarbonylamino, acyle, arylcarbonyle, cyano, carboxy, carbamoyle, alcoylcarbamoyle, dialcoylcarbamoyle ou alcoxycarbonyle, étant entendu que, dans les substituants des radicaux phényle, α - ou β -naphtyle et hétérocyclyles aromatiques, les radicaux alcoyles et les portions alcoyles des autres radicaux contiennent 1 à 4 atomes de carbone et que les radicaux alcényles et alcynyles

contiennent 2 à 8 atomes de carbone et que les radicaux aryles sont des radicaux phényles ou α - ou β -naphtyles,

R_4 représente un radical alcoxy contenant 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcényloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcynyloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, cycloalcoyloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoylthio contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical carboxy, alcoyloxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, cyano, carbamoyle, N-alcoylcarbamoyle ou N,N-dialcoylcarbamoyle dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone ou forme avec l'atome d'azote auquel elle est liée un radical hétérocyclique saturé contenant 5 ou 6 chaînons et éventuellement un second hétéroatome choisi parmi les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote éventuellement substitué par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical phényle ou un radical phénylcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone.

De préférence les radicaux aryles pouvant être représentés R_3 sont des radicaux phényles ou α - ou β -naphtyles éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, chlore, brome, iode) et les radicaux alcoyles, alcényles, alcynyles, aryles, arylalcoyles, alcoxy, alcoylthio, aryloxy, arylthio, hydroxy, hydroxyalcoyle, mercapto, formyle, acyle, acylamino, aroylamino, alcoxycarbonylamino, amino, alcoylamino, dialcoylamino, carboxy, alcoyloxycarbonyl, carbamoyle, dialcoylcarbamoyle, cyano, nitro et trifluoro-méthyle, étant entendu que les radicaux alcoyles et les portions alcoyles des autres radicaux contiennent 1 à 4 atomes de carbone, que les radicaux alcényles et alcynyles contiennent 2 à 8 atomes de carbone et que les radicaux aryles sont des radicaux phényles ou α - ou β -naphtyles.

De préférence les radicaux hétérocycliques pouvant être représentés par R_3 sont des radicaux hétérocycliques aromatiques ayant 5 chaînons et contenant un ou plusieurs atomes, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre, éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants, identiques ou

différents, choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, chlore, brome, iode) et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, aryles contenant 6 à 10 atomes de carbone, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, aryloxy contenant 6 à 10 atomes de carbone, amino, alcoylamino contenant 1 à 4 atomes de carbone, 5 dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, acylamino dont la partie acyle contient 1 à 4 atomes de carbone, alcoxycarbonylamino contenant 1 à 4 atomes de carbone, acyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, arylcarbonyle dont la partie aryle contient 6 à 10 atomes de carbone, cyano, carboxy, carbamoyle, alcoylcarbamoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, 10 dialcoylcarbamoyle dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxycarbonyle dont la partie alcoxy contient 1 à 4 atomes de carbone.

De préférence le radical R_4 représente un radical alcoxy droit ou ramifié contenant 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical méthoxy, éthoxy, méthylthio, éthylthio, carboxy, méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, cyano, 15 carbamoyle, N-méthyl-carbamoyle, N-éthylcarbamoyle, N,N-diméthylcarbamoyle, N,N-diéthylcarbamoyle, N-pyrrolidinocarbonyle, N-pipéridinocarbonyle ou phényle.

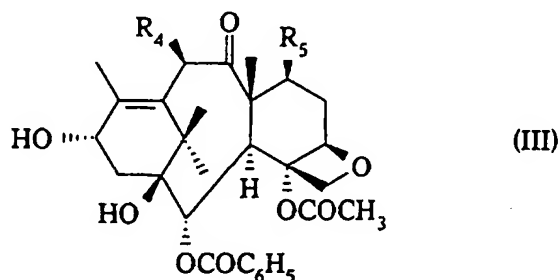
Plus particulièrement, la présente invention concerne les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) dans laquelle R_1 représente un radical benzoyle ou un radical R_2 -O-CO- 20 dans lequel R_2 représente un radical tert-butyle et R_3 représente un radical alcoyle contenant 1 à 6 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 6 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, chlore) et les radicaux alcoyles (méthyle), alcoxy (méthoxy), 25 dialcoylamino (diméthylamino), acylamino (acétylamino), alcoxycarbonylamino (tert-butoxycarbonylamino) ou trifluorométhyle ou un radical furyle-2 ou -3, thiényle-2 ou -3 ou thiazolyle-2, -4 ou -5 et R_4 représente un radical alcoyloxy droit ou ramifié contenant 1 à 6 atomes de carbone.

Plus particulièrement encore, la présente invention concerne les produits de 30 formule générale (I) dans laquelle Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) dans laquelle R_1 représente un radical benzoyle ou un radical

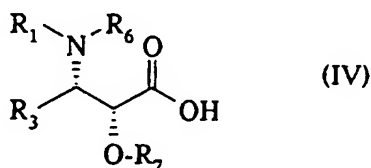
$R_2-O-CO-$ dans lequel R_2 représente un radical tert-butyle et R_3 représente un radical isobutyle, isobutényle, butényle, cyclohexyle, phényle, furyle-2, furyle-3, thiényle-2, thiényle-3, thiazolyle-2, thiazolyle-4 ou thiazolyle-5, R_4 représente un radical méthoxy ou éthoxy.

- 5 Les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) présentent des propriétés antitumorales et antileucémiques remarquables.

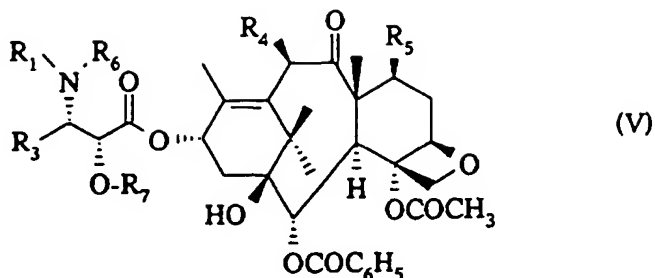
Selon la présente invention, les nouveaux produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) peuvent être obtenus par
10 estérification d'un produit de formule générale :



- dans laquelle R_4 est défini comme précédemment et R_5 représente un radical trifluorométhanesulfonyloxy ou forme une liaison avec l'atome de carbone du radical méthyle en α de façon à former un cycle cyclopropane, au moyen d'un acide de
15 formule générale :



- dans laquelle R_1 et R_3 sont définis comme précédemment, ou bien R_6 représente un atome d'hydrogène et R_7 représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy, et ou bien R_6 et R_7 forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6
20 chaînons, ou d'un dérivé de cet acide pour obtenir un ester de formule générale :



dans laquelle R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 et R_7 sont définis comme précédemment, suivi du remplacement des groupements protecteurs représentés par R_7 et/ou R_6 et R_7 par des atomes d'hydrogène et, lorsque R_5 représente un radical trifluorométhanesulfonyloxy, de l'élimination de ce radical de façon à former un cycle cyclopropane avec l'atome de carbone du radical méthyle en α .

L'estérification au moyen d'un acide de formule générale (IV) peut être effectuée en présence d'un agent de condensation (carbodiimide, carbonate réactif) et d'un agent d'activation (aminopyridines) dans un solvant organique (éther, ester, cétones, nitriles, hydrocarbures aliphatiques, hydrocarbures aliphatiques halogénés, hydrocarbures aromatiques) à une température comprise entre -10 et 90°C .

L'estérification peut aussi être réalisée en utilisant l'acide de formule générale (IV) sous forme d'anhydride symétrique en opérant en présence d'un agent d'activation (aminopyridines) dans un solvant organique (éthers, esters, cétones, nitriles, hydrocarbures aliphatiques, hydrocarbures aliphatiques halogénés, hydrocarbures aromatiques) à une température comprise entre 0 et 90°C .

L'estérification peut aussi être réalisée en utilisant l'acide de formule générale (IV) sous forme d'halogénure ou sous forme d'anhydride mixte avec un acide aliphatique ou aromatique, éventuellement préparé in situ, en présence d'une base (amine aliphatique tertiaire) en opérant dans un solvant organique (éthers, esters, cétones, nitriles, hydrocarbures aliphatiques, hydrocarbures aliphatiques halogénés, hydrocarbures aromatiques) à une température comprise entre 0 et 80°C .

De préférence, R_6 représente un atome d'hydrogène et R_7 représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy ou bien R_6 et R_7 forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons.

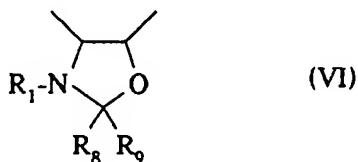
Lorsque R₆ représente un atome d'hydrogène, R₇ représente de préférence un radical méthoxyméthyle, éthoxy-1 éthyle, benzyloxyméthyle, triméthylsilyle, triéthylsilyle, β-triméthylsilyléthoxyméthyle, benzyloxycarbonyle ou tétrahydropyrannyle.

- 5 Lorsque R₆ et R₇ forment ensemble un hétérocycle, celui-ci est de préférence un cycle oxazolidine éventuellement mono-substitué ou gem-disubstitué en position -2.

Le remplacement des groupements protecteurs R₇ et/ou R₆ et R₇ par des atomes d'hydrogène peut être effectué, selon leur nature de la manière suivante :

- 10 1) lorsque R₆ représente un atome d'hydrogène et R₇ représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy, le remplacement des groupements protecteurs par des atomes d'hydrogène s'effectue au moyen d'un acide minéral (acide chlorhydrique, acide sulfurique, acide fluorhydrique) ou organique (acide acétique, acide méthane-sulfonique, acide trifluorométhanesulfonique, acide p.toluènesulfonique) utilisé seul
15 ou en mélange en opérant dans un solvant organique choisi parmi les alcools, les éthers, les esters, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés, les hydrocarbures aromatiques ou les nitriles à une température comprise entre -10 et 60°C,

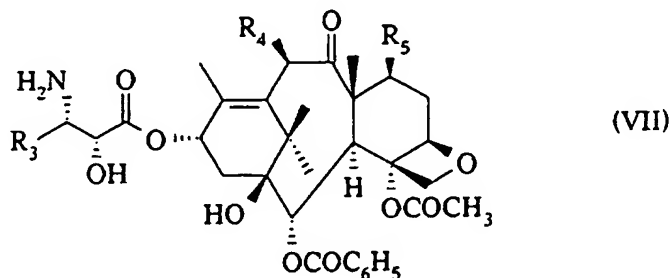
- 2) lorsque R₆ et R₇ forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons et plus
20 particulièrement un cycle oxazolidine de formule générale :



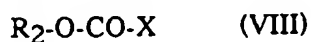
- dans laquelle R₁ est défini comme précédemment, R₈ et R₉, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical aralcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de
25 carbone et la partie aryle représente, de préférence, un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical aryle représentant, de préférence un radical phényle

éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou bien R_8 représente un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical trihalométhyle tel que trichlorométhyle ou un radical phényle substitué par un radical trihalométhyle tel que trichlorométhyle et R_9 représente un atome d'hydrogène, ou bien R_8 et R_9 forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un cycle ayant 4 à 7 chaînons, le remplacement du groupement protecteur formé par R_6 et R_7 par des atomes d'hydrogène peut être effectué, selon les significations de R_1 , R_8 et R_9 , de la manière suivante :

a) lorsque R_1 représente un radical tert-butoxycarbonyl, R_8 et R_9 , identiques ou différents, représentent un radical alcoyle ou un radical aralcoyle (benzyle) ou aryle (phényle), ou bien R_8 représente un radical trihalométhyle ou un radical phényle substitué par un radical trihalométhyle, et R_9 représente un atome d'hydrogène, ou bien R_8 et R_9 forment ensemble un cycle ayant de 4 à 7 chaînons, le traitement de l'ester de formule générale (V) par un acide minéral ou organique éventuellement dans un solvant organique tel qu'un alcool conduit au produit de formule générale :



dans laquelle R_3 , R_4 et R_5 sont définis comme précédemment, qui est acylé au moyen de chlorure de benzoyle dans lequel le noyau phényle est éventuellement substitué, de chlorure de thényle, de chlorure de furoyle ou d'un produit de formule générale :



dans laquelle R_2 est défini comme précédemment et X représente un atome d'halogène (fluor, chlore) ou un reste $-O-R_2$ ou $-O-CO-O-R_2$, pour obtenir un produit de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II).

De préférence, le produit de formule générale (V) est traité par l'acide formique à une température voisine de 20°C pour fournir le produit de formule générale (VII).

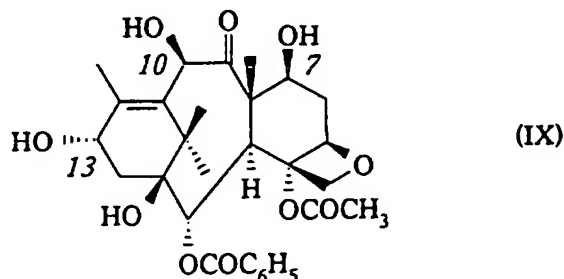
De préférence, l'acylation du produit de formule générale (VII) au moyen
5 d'un chlorure de benzoyle dans lequel le radical phényle est éventuellement substitué, de chlorure de thénoyle ou de chlorure de furoyle ou d'un produit de formule générale (VIII) est effectuée dans un solvant organique inerte choisi parmi les esters tels que l'acétate d'éthyle, l'acétate d'isopropyle ou l'acétate de n.butyle et les hydrocarbures aliphatiques halogénés tels que le dichlorométhane ou le dichloro-1,2 éthane en
10 présence d'une base minérale telle que le bicarbonate de sodium ou organique telle que la triéthylamine. La réaction est effectuée à une température comprise entre 0 et 50°C, de préférence voisine de 20°C.

b) lorsque R₁ représente un radical benzoyle éventuellement substitué, thénoyle ou furoyle ou un radical R₂O-CO- dans lequel R₂ est défini comme
15 précédemment, R₈ représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical phényle substitué par un ou plusieurs radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone et R₉ représente un atome d'hydrogène, le remplacement du groupement protecteur formé par R₆ et R₇ par des atomes d'hydrogène s'effectue en présence d'un acide minéral (acide chlorhydrique, acide
20 sulfurique) ou organique (acide acétique, acide méthanesulfonique, acide trifluorométhanesulfonique, acide p.toluènesulfonique) utilisé seul ou en mélange en quantité stoechiométrique ou catalytique, en opérant dans un solvant organique choisi parmi les alcools, les éthers, les esters, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés et les hydrocarbures aromatiques à une température comprise
25 entre -10 et 60°C, de préférence entre 15 et 30°C.

Généralement, lorsque R₅ représente un radical trifluorométhanesulfonyloxy, la transformation du produit obtenu après déprotection en dérivé cyclopropané s'effectue au moyen d'un halogénure de métal alcalin (iodure de sodium, fluorure de potassium) ou d'un azoture de métal alcalin (azoture de sodium) ou d'un sel
30 d'ammonium en opérant dans un solvant organique choisi parmi les éthers (tétrahydrofuranne, diisopropyléther, méthyl t.butyléther), les nitriles (acétonitrile)

ou les esters aliphatiques (acétate d'éthyle) seul ou en mélange à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du mélange réactionnel.

Selon l'invention, les produits de formule générale (III) dans laquelle R₄ est défini comme précédemment et R₅ sont définis comme précédemment, peuvent être
5 obtenus à partir de la 10-désacétyl-baccatine III de formule :

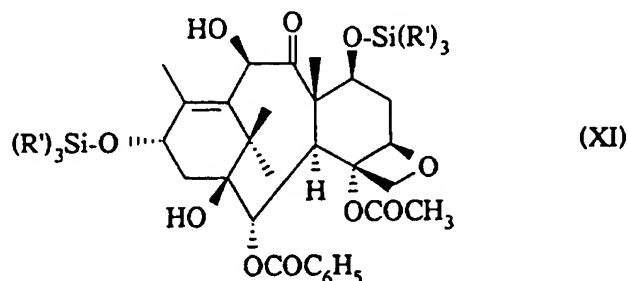


Il peut être particulièrement avantageux de protéger sélectivement les fonctions hydroxy en positions 7 et 13, par exemple sous forme d'un di-éther silylé qui peut être obtenu par action d'un halogénure de silyle de formule générale :

10



dans laquelle les symboles R', identiques ou différents, représentent un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical phényle, ou un radical phényle, sur la 10-désacétyl-baccatine III pour obtenir un produit de formule générale :

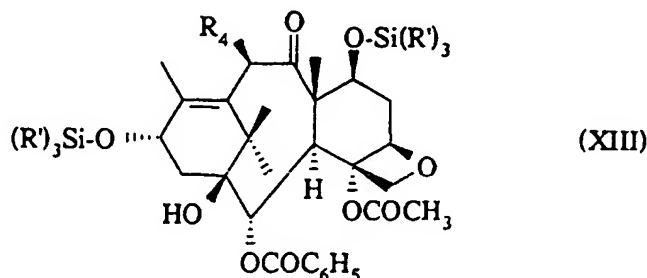


15

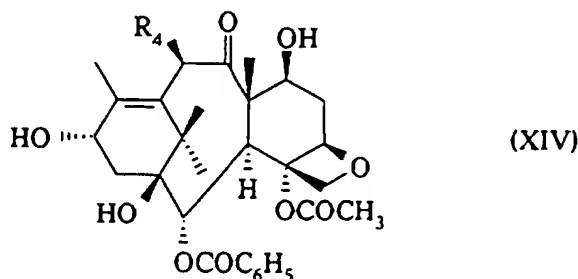
dans laquelle R' est défini comme précédemment, puis action d'un produit de formule générale :



dans laquelle R'_4 est tel que R'_4-O est identique à R_4 défini comme précédemment et X_1 représente un reste d'ester réactif ou un atome d'halogène pour obtenir un produit de formule générale :



- 5 dans laquelle R' et R_4 sont définis comme précédemment, dont les groupements protecteurs silylés sont remplacés par des atomes d'hydrogène pour obtenir un produit de formule générale :



- dans laquelle R_4 est défini comme précédemment, qui par traitement par un dérivé de l'acide trifluorométhanesulfonique tel que l'anhydride ou le N-phényl trifluorométhanesulfonimide dans un solvant organique inerte (hydrocarbures aliphatiques éventuellement halogénés, hydrocarbures aromatiques) en présence d'une base organique telle qu'une amine tertiaire aliphatique (triéthylamine) ou la pyridine à une température comprise entre -50 et $+20^\circ\text{C}$, pour obtenir un produit de formule
- 10 générale (III) dans laquelle R_4 est défini comme précédemment et R_5 représente un radical trifluorométhanesulfonyloxy, qui, par traitement éventuel par un halogénure de métal alcalin (iodure de sodium, fluorure de potassium) ou un azoture de métal alcalin (azoture de sodium) ou un sel d'ammonium en opérant dans un solvant organique choisi parmi les éthers (tétrahydrofurane, diisopropyléther, méthyl
- 15 t.butyléther), les nitriles (acétonitrile) ou les esters aliphatiques (acétate d'éthyle) seul
- 20 ou en mélange à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition

du mélange réactionnel, conduit à un produit de formule générale (III) dans laquelle R_4 est défini comme précédemment et R_5 représente une liaison avec l'atome de carbone du radical méthyle en α de façon à former un cycle cyclopropane, c'est-à-dire un produit de formule générale (I) dans laquelle Z représente un atome d'hydrogène.

Les nouveaux produits de formule générale (I) obtenus par la mise en oeuvre des procédés selon l'invention peuvent être purifiés selon les méthodes connues telles que la cristallisation ou la chromatographie.

Les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) présentent des propriétés biologiques remarquables.

In vitro, la mesure de l'activité biologique est effectuée sur la tubuline extraite de cerveau de porc par la méthode de M.L. Shelanski et coll., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 70, 765-768 (1973). L'étude de la dépolymérisation des microtubules en tubuline est effectuée selon la méthode de G. Chauvière et coll., C.R. Acad. Sci., 293, série II, 501-503 (1981). Dans cette étude les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) se sont montrés au moins aussi actifs que le taxol et le Taxotère.

In vivo, les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) se sont montrés actifs chez la souris greffée par le mélanome B16 à des doses comprises entre 1 et 10 mg/kg par voie intrapéritonéale, ainsi que sur d'autres tumeurs liquides ou solides.

Les nouveaux produits ont des propriétés anti-tumorales et plus particulièrement une activité sur les tumeurs qui sont résistantes au Taxol® ou au Taxotère®. De telles tumeurs comprennent les tumeurs du colon qui ont une expression élevée du gène mdr 1 (gène de la multi-drug resistance). La multi-drug resistance est un terme habituel se rapportant à la résistance d'une tumeur à différents produits de structures et de mécanismes d'action différents. Les taxoïdes sont généralement connus pour être fortement reconnus par des tumeurs expérimentales telles que P388/DOX, une lignée cellulaire sélectionnée pour sa résistance à la doxorubicine (DOX) et qui surexprime mdr 1.

Les exemples suivants illustrent la présente invention.

EXEMPLE 1

- A une suspension de 0,504 g d'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1 β ,13 α méthoxy-10 β oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7 β taxène-11, 5 0,38 g d'acide tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylique-5 (2R,4S,5R) et 0,1 g de tamis moléculaire 4 \AA activé en poudre dans 3,2 cm³ de toluène anhydre, on ajoute successivement, à une température voisine de 20°C, 0,24 g de dicyclohexylcarbodiimide et 30 mg de N,N'-diméthylamino-4 pyridine. Après une heure à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel 10 est purifié (dépôt direct sur la colonne) par chromatographie à pression atmosphérique sur 50 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 2,5 cm de diamètre (gradient d'élution : acétate d'éthyle-dichlorométhane de 0-100 à 10-90 en volumes) en recueillant des fractions de 10 cm³. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite 15 (0,27 kPa) à 40°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 721,3 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5 (2R,4S,5R) d'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 β méthoxy-10 β oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7 β taxène-11 yle-13 α sous forme d'un solide jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :
- 20 - spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz ; CDCl₃ ; δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,08 (s, 9H : C(CH₃)₃) ; 1,17 (s, 3H : CH₃) ; 1,21 (s, 3H : CH₃) ; 1,56 (s, 3H : CH₃) ; 1,60 (s, 1H : OH en 1) ; 1,71 (s, 3H : CH₃) ; 1,91 (s, 3H : COCH₃) ; 2,08 et 2,24 (2 dd, J = 16 et 9, 1H chacun : CH₂ en 14) ; de 2,15 à 2,30 et 2,78 (2 mts, 1H chacun : CH₂ en 6) ; 3,42 (s, 3H : OCH₃) ; 3,83 (s, 3H : ArOCH₃) ; 3,84 (d, J = 7, 25 1H : H en 3) ; 4,12 et 4,28 (2 d, J = 8,5, 1H chacun : CH₂ en 20) ; 4,58 (d, J = 5, 1H : H en 2') ; 4,85 (d large, J = 10, 1H : H en 5) ; 5,01 (s, 1H : H en 10) ; 5,40 (dd, J = 11 et 8, 1H : H en 7) ; 5,47 (mt, 1H : H en 3') ; 5,65 (d, J = 7, 1H : H en 2) ; 6,12 (t large, J = 9, 1H : H en 13) ; 6,42 (mt, 1H : H en 5') ; 6,94 (d, J = 8,5, 2H : H aromatiques en ortho du OCH₃) ; de 7,20 à 7,45 (mt, 5H : H aromatiques en 3') ;

7,42 (d, J = 8,5, 2H : H aromatiques en méta du OCH₃) ; 7,50 (t, J = 7,5, 2H : OCOC₆H₅ H en méta) ; 7,64 (t, J = 7,5, 1H : OCOC₆H₅ H en para) ; 8,02 (d, J = 7,5, 2H : OCOC₆H₅ H en ortho).

Une solution de 721 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2
5 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5 (2R,4S,5R) d'acétoxy-4α benzoyloxy-2α
époxy-5β,20 hydroxy-1β méthoxy-10β oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7β
taxène-11 yle-13α dans 13,5 cm³ d'une solution 0,1N d'éthanol chlorhydrique est
maintenue sous agitation pendant 1 heure sous atmosphère d'argon à une température
voisine de 0°C, puis pendant 4 heures à une température voisine de 20°C, et
10 finalement pendant 16 heures à une température voisine de 0°C. Le mélange
réactionnel est dilué avec 25 cm³ de dichlorométhane, lavé avec deux fois 5 cm³
d'eau distillée. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur
verre fritté puis concentrée à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à une température
voisine de 40°C. On obtient ainsi 704 mg d'une meringue jaune pâle que l'on purifie
15 par chromatographie à pression atmosphérique sur 70 g de silice (0,063-0,2 mm)
contenus dans une colonne de 2,5 cm de diamètre en éluant (gradient d'élution :
acétate d'éthyle-dichlorométhane de 0-100 à 15-85 en volumes) en recueillant des
fractions de 10 cm³. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et
concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à 40°C pendant 2 heures. On
20 obtient ainsi 539,5 mg de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3
propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4α benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1β méthoxy-
10β oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7β taxène-11 yle-13α sous forme d'une
meringue ivoire dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz ; CDCl₃ ; δ en ppm ; constantes de couplage J en
25 Hz) : 1,22 (s, 3H : CH₃) ; 1,25 (s, 3H : CH₃) ; 1,37 (s, 9H : C(CH₃)₃) ; 1,70 (s, 1H :
OH en 1) ; 1,88 (s, 3H : CH₃) ; 1,95 (s, 3H : CH₃) ; 2,26 et 2,82 (2 mts, 1H chacun :
CH₂ en 6) ; 2,32 (d, J = 9, 2H : CH₂ en 14) ; 2,41 (s, 3H : COCH₃) ; 3,36 (mf, 1H :
OH en 2') ; 3,47 (s, 3H : OCH₃) ; 3,95 (d, J = 7, 1H : H en 3) ; 4,19 et 4,35 (2 d, J =
8,5, 1H chacun : CH₂ en 20) ; 4,63 (mt, 1H : H en 2') ; 4,93 (d large, J = 10, 1H : H
30 en 5) ; 5,11 (s, 1H : H en 10) ; 5,27 (d large, J = 10, 1H : H en 3') ; 5,40 (d, J = 10,

1H : CONH) ; 5,45 (dd, J = 10,5 et 8, 1H : H en 7) ; 5,70 (d, J = 7, 1H : H en 2) ; 6,26 (t large, J = 9, 1H : H en 13) ; de 7,25 à 7,45 (mt, 5H : H aromatiques en 3') ; 7,51 (t, J = 7,5, 2H : OCOC₆H₅ H en méta) ; 7,64 (t, J = 7,5, 1H : OCOC₆H₅ H en para) ; 8,10 (d, J = 7,5, 2H : OCOC₆H₅ H en ortho).

- 5 A une solution de 265 mg de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 β méthoxy-10 β oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7 β taxène-11 yle-13 α dans 3 cm³ d'acétonitrile et 0,3 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute, à une température voisine de 20°C, 200 mg de tamis moléculaire 4Å en poudre, puis 300 mg de chlorure de sodium. Après 5 minutes à une température voisine de 20°C, la suspension obtenue, maintenue sous atmosphère d'argon, est portée au reflux pendant 3 heures. Après refroidissement jusqu'à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est filtré sur verre fritté garni de célite. Après rinçage du verre fritté avec 30 cm³ d'un mélange acétate d'éthyle-dichlorométhane (50-50 en volumes), concentration à sec du
- 10 filtrat sous pression réduite (0,27 kPa) à une température voisine de 40°C, on obtient 280 mg d'une meringue ivoire que l'on purifie par chromatographie préparative sur couche mince : 9 plaques préparatives Merck, Kieselgel 60F254, épaisseur 0,25mm, dépôt en solution dans le dichlorométhane, en éluant par un mélange méthanol-dichlorométhane (5-95 en volumes). Après élution de la zone correspondant au
- 15 produit principal par un mélange méthanol-dichlorométhane (15-85 en volumes), filtration sur verre fritté, puis évaporation des solvants sous pression réduite (0,27 kPa) à une température voisine de 40°C, on obtient 142,6 mg de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 β méthoxy-10 β méthylène-7 β ,8 β oxo-9 nor-
- 20 19 taxène-11 yle-13 α sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :
- spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz ; CDCl₃ ; température de 333°K ; δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,26 (s, 3H : CH₃) ; 1,29 (s, 3H : CH₃) ; 1,31 (s, 9H : C(CH₃)₃) ; 1,34 (mt, 1H : H en 7) ; 1,65 et 2,33 (2 mts, 1H chacun : CH₂ en
- 25 19) ; 1,85 (s, 1H : OH en 1) ; 1,88 (s, 3H : CH₃) ; 2,12 et de 2,30 à 2,45
- 30

(respectivement d large et mt, $J = 16$, 1H chacun : CH_2 en 6) ; 2,24 et de 2,30 à 2,45 (respectivement dd et mt, $J = 16$ et 9, 1H chacun : CH_2 en 14) ; 2,39 (s, 3H : COCH_3) ; 3,33 (mf, 1H : OH en 2') ; 3,47 (s, 3H : OCH_3) ; 4,06 et 4,32 (2 d, $J = 8,5$, 1H chacun : CH_2 en 20) ; 4,12 (d, $J = 7$, 1H : H en 3) ; 4,62 (mt, 1H : H en 2') ; 4,74 (d, $J = 4$, 1H : H en 5) ; 4,75 (s, 1H : H en 10) ; 5,28 (d large, $J = 10$, 1H : H en 3') ; 5,37 (d, $J = 10$, 1H : CONH) ; 5,68 (d, $J = 7$, 1H : H en 2) ; 6,32 (t large, $J = 9$, 1H : H en 13) ; de 7,25 à 7,45 (mt, 5H : H aromatiques en 3') ; 7,52 (t, $J = 7,5$, 2H : OCOC_6H_5 H en méta) ; 7,62 (t, $J = 7,5$, 1H : OCOC_6H_5 H en para) ; 8,16 (d, $J = 7,5$, 2H : OCOC_6H_5 H en ortho).

10 L'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1 β ,13 α méthoxy-10 β oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7 β taxène-11 peut être préparé de la manière suivante :

A une suspension de 0,5 g d'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 trihydroxy-1 β ,7 β ,13 α méthoxy-10 β oxo-9 taxène-11 dans 10 cm³ de dichlorométhane anhydre et 0,3 cm³ de pyridine anhydre, refroidie à une température voisine de 0°C, maintenue sous atmosphère d'argon, on ajoute goutte à goutte 0,31 cm³ d'anhydride trifluorométhanesulfonique. Le mélange réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant une heure, puis dilué avec 20 cm³ de dichlorométhane et 5 cm³ d'eau distillée. Après décantation, la phase aqueuse est réextraite avec deux fois 5 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur verre fritté et concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 0,79 g d'un solide orange que l'on purifie par chromatographie à pression atmosphérique sur 50 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 2,5 cm de diamètre (gradient d'élution : acétate d'éthyle-dichlorométhane de 0-100 à 25-75 en volumes) en recueillant des fractions de 15 cm³. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à 40°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 504 mg d'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1 β ,13 α méthoxy-10 β oxo-9 trifluorométhane-

sulfonyloxy-7 β taxène-11 sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz ; CDCl_3 ; δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,10 (s, 3H : CH_3) ; 1,19 (s, 3H : CH_3) ; 1,86 (s, 3H : CH_3) ; 2,09 (d, J = 5, 1H : OH en 13) ; 2,15 (s, 3H : CH_3) ; 2,25 et 2,85 (2 mts, 1H chacun : CH_2 en 6) ; 2,32 (d, J = 9, 2H : CH_2 en 14) ; 2,33 (s, 3H : COCH_3) ; 3,48 (s, 3H : OCH_3) ; 4,03 (d, J = 7, 1H : H en 3) ; 4,18 et 4,35 (2 d, J = 8,5, 1H chacun : CH_2 en 20) ; 4,92 (mt, 1H : H en 13) ; 4,96 (d large, J = 10, 1H : H en 5) ; 5,16 (s, 1H : H en 10) ; 5,53 (dd, J = 11 et 7, 1H : H en 7) ; 5,66 (d, J = 7, 1H : H en 2) ; 7,49 (t, J = 7,5, 2H : OCOC_6H_5 H en méta) ; 7,64 (t, J = 7,5, 1H : OCOC_6H_5 H en para) ; 8,10 (d, J = 7,5, 2H : OCOC_6H_5 H en ortho).

L'acétoxy-4 α benzyloxy-2 α époxy-5 β ,20 trihydroxy-1 β ,7 β ,13 α méthoxy-10 β oxo-9 taxène-11 peut être préparé de la manière suivante :

- A une solution de 3,62 g d'acétoxy-4 α benzyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 β méthoxy-10 β oxo-9 bis(triéthylsilyloxy)-7 β ,13 α taxène-11 dans 30 cm³ de dichlorométhane, maintenue sous atmosphère d'argon, à une température voisine de 0°C, on ajoute lentement 50 cm³ de complexe fluorure d'hydrogène-triéthylamine (3HF.Et₃N). Après 48 heures à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est versé sur une suspension de 100 cm³ d'une solution aqueuse sursaturée en hydrogénocarbonate de sodium maintenue à une température voisine de 0°C. Après décantation, la phase aqueuse est extraite avec trois fois 80 cm³ de dichlorométhane, puis deux fois 80 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 3,45 g d'une meringue jaune que l'on purifie par chromatographie à pression atmosphérique sur 150 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 3,5 cm de diamètre en éluant avec un mélange méthanol-dichlorométhane (5-95 en volumes) en recueillant des fractions de 35 cm³. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à 40°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 1,97 g d'acétoxy-4 α benzyloxy-2 α

époxy-5 β ,20 trihydroxy-1 β ,7 β ,13 α méthoxy-10 β oxo-9 taxène-11 sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz ; CDCl_3 ; δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,10 (s, 3H : CH_3) ; 1,19 (s, 3H : CH_3) ; 1,48 (d, J = 8,5, 1H : OH en 7) ; 1,70 (s, 3H : CH_3) ; 1,81 et 2,61 (2 mts, 1H chacun : CH_2 en 6) ; 2,09 (d, J = 5, 1H : OH en 13) ; 2,11 (s, 3H : CH_3) ; 2,30 (s, 3H : COCH_3) ; 2,32 (d, J = 9, 2H : CH_2 en 14) ; 3,48 (s, 3H : OCH_3) ; 3,97 (d, J = 7, 1H : H en 3) ; 4,18 et 4,33 (2 d, J = 8,5, 1H chacun : CH_2 en 20) ; 4,31 (mt, 1H : H en 7) ; 4,93 (mt, 1H : H en 13) ; 4,99 (s, 1H : H en 10) ; 5,01 (d large, J = 10, 1H : H en 5) ; 5,66 (d, J = 7, 1H : H en 2) ; 7,49 (t, J = 7,5, 2H : OCOC_6H_5 H en méta) ; 7,63 (t, J = 7,5, 1H : OCOC_6H_5 H en para) ; 8,12 (d, J = 7,5, 2H : OCOC_6H_5 H en ortho).

L'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 β méthoxy-10 β oxo-9 bis(triéthylsilyloxy)-7 β ,13 α taxène-11 peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 5 g d'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1 β ,10 β oxo-9 bis(triéthylsilyloxy)-7 β ,13 α taxène-11 dans 25 cm³ d'iodométhane, maintenue sous atmosphère d'argon, à une température voisine de 0°C, on ajoute par portions 375 mg d'hydruure de sodium à 50 % en poids dans l'huile de vaseline. La solution est maintenue sous agitation 45 minutes à une température voisine de 0°C, puis 5 heures 30 minutes à une température voisine de 20°C. Le mélange réactionnel est de nouveau refroidi à une température voisine de 0°C, et on ajoute par portions 125 mg d'hydruure de sodium à 50 % en poids dans l'huile de vaseline. Après 1 heure à 20°C, puis 18 heures à 5°C, le mélange réactionnel est dilué avec 50 cm³ de dichlorométhane, versé sur 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium et décanté. La phase aqueuse est réextraite par deux fois 30 cm³ de dichlorométhane, puis les phases organiques sont rassemblées, lavées avec 10 cm³ d'eau distillée, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur verre fritté, et concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 5,15 g d'une meringue jaune que l'on purifie par chromatographie à pression atmosphérique sur 300 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 5 cm de diamètre (gradient d'élution : acétate d'éthyle-dichlorométhane de 0-100 à

10-90 en volumes) en recueillant des fractions de 30 cm³. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à 40°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 3,62 g d'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 β méthoxy-10 β oxo-9 bis(triéthylsilyloxy)-7 β ,13 α taxène-11 sous forme d'une meringue jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. ¹H (600 MHz ; CDCl₃ ; δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 0,58 et 0,69 (2 mts, 6H chacun : CH₂ éthyle) ; 0,97 et 1,04 (2 t, J = 7,5, 9H chacun : CH₃ éthyle) ; 1,15 (s, 3H : CH₃) ; 1,18 (s, 3H : CH₃) ; 1,58 (s, 1H : OH en 1) ; 1,68 (s, 3H : CH₃) ; 1,89 et 2,48 (2 mts, 1H chacun : CH₂ en 6) ; 2,04 (s, 3H : CH₃) ; 2,15 et 2,23 (2 dd, J = 16 et 9, 1H chacun : CH₂ en 14) ; 2,29 (s, 3H : COCH₃) ; 3,40 (s, 3H : OCH₃) ; 3,83 (d, J = 7, 1H : H en 3) ; 4,15 et 4,30 (2 d, J = 8,5, 1H chacun : CH₂ en 20) ; 4,43 (dd, J = 11 et 7, 1H : H en 7) ; 4,91 (s, 1H : H en 10) ; 4,96 (d large, J = 10, 1H : H en 5) ; 5,01 (t large, J = 9, 1H : H en 13) ; 5,62 (d, J = 7, 1H : H en 2) ; 7,46 (t, J = 7,5, 2H : OCOC₆H₅ H en méta) ; 7,60 (t, J = 7,5, 1H : OCOC₆H₅ H en para) ; 8,09 (d, J = 7,5, 2H : OCOC₆H₅ H en ortho).

L'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1 β ,10 β oxo-9 bis(triéthylsilyloxy)-7 β ,13 α taxène-11 peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 14 g d'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 tétrahydroxy-1 β ,7 β ,10 β ,13 α oxo-9 taxène-11 dans 50 cm³ de pyridine anhydre, maintenue sous atmosphère d'argon, à une température voisine de 20°C, on ajoute 10,8 cm³ de chlorure de triéthylsilyle. Après 17 heures à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est porté à une température voisine de 115°C, puis on ajoute 10,8 cm³ de chlorure de triéthylsilyle. Après 3 heures 15 minutes à une température voisine de 115°C, le mélange réactionnel est ramené jusqu'à une température voisine de 20°C, dilué avec 300 cm³ d'acétate d'éthyle et 100 cm³ d'eau distillée. Après décantation, la phase aqueuse est réextraite avec deux fois 50 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur verre fritté puis concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à une

température voisine de 40°C. On obtient ainsi 63,1 g d'une huile brune que l'on purifie par chromatographie à pression atmosphérique sur 800 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 7 cm de diamètre (gradient d'élution : acétate d'éthyle-dichlorométhane de 0-100 à 5-95 en volumes) en recueillant des fractions de 60 cm³.

- 5 Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à 40°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 9,77 g d'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1 β ,10 β oxo-9 bis(triéthylsilyloxy)-7 β ,13 α taxène-11 sous forme d'une meringue crème dont les caractéristiques sont les suivantes :

- 10 - spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz ; CDCl₃ ; δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 0,55 et 0,68 (2 mts, 6H chacun : CH₂ éthyle) ; 0,94 et 1,03 (2 t, J = 7,5, 9H chacun : CH₃ éthyle) ; 1,08 (s, 3H : CH₃) ; 1,17 (s, 3H : CH₃) ; 1,58 (s, 1H : OH en 1) ; 1,73 (s, 3H : CH₃) ; 1,91 et 2,57 (2 mts, 1H chacun : CH₂ en 6) ; 2,04 (s, 3H : CH₃) ; 2,12 et 2,23 (2 dd, J = 16 et 9, 1H chacun : CH₂ en 14) ; 2,30 (s, 3H : COCH₃) ; 3,88 (d, J = 7, 1H : H en 3) ; 4,16 et 4,32 (2 d, J = 8,5, 1H chacun : CH₂ en 20) ; 4,27 (d, J = 1, 1H : OH en 10) ; 4,40 (dd, J = 11 et 7, 1H : H en 7) ; 4,95 (d large, J = 10, 1H : H en 5) ; 4,95 (mt, 1H : H en 13) ; 5,16 (d, J = 1, 1H : H en 10) ; 5,60 (d, J = 7, 1H : H en 2) ; 7,46 (t, J = 7,5, 2H : OCOC₆H₅ H en méta) ; 7,60 (t, J = 7,5, 1H : OCOC₆H₅ H en para) ; 8,09 (d, J = 7,5, 2H : OCOC₆H₅ H ortho).

20 EXEMPLE 2

- A une solution de 250 mg de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 β éthoxy-10 β oxo-9 trifluorométhanesulfoxyloxy-7 β taxène-11 yle-13 α dans 2,5 cm³ d'acétonitrile et 0,25 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute, à une température voisine de 20°C, 100 mg de tamis moléculaire 4Å en poudre, puis 200 mg de chlorure de sodium. Après 10 minutes à une température voisine de 20°C, la suspension obtenue, maintenue sous atmosphère d'argon, est portée au reflux pendant 2 heures. Après refroidissement jusqu'à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est dilué avec 50 cm³ d'acétate d'éthyle et filtré sur verre fritté garni de célite. Après rinçage du verre fritté avec 10 cm³ d'acétate d'éthyle, lavage du filtrat avec deux fois

- 10 cm³ d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium, deux fois 10 cm³ d'eau distillée, deux fois 10 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchage sur sulfate de magnésium, filtration sur verre fritté et concentration à sec du filtrat sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C, on obtient 209 mg d'une meringue jaune que l'on purifie par chromatographie préparative sur couche mince : 9 plaques préparatives Merck, Kieselgel 60F254, épaisseur 0,5 mm, dépôt en solution dans le dichlorométhane, en éluant par un mélange méthanol-dichlorométhane (5-95 en volumes). Après élution de la zone correspondant au produit principal par un mélange méthanol-dichlorométhane (15-85 en volumes), filtration sur verre fritté, puis évaporation des solvants sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C, on obtient 66,5 mg de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4α benzyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1β éthoxy-10β méthylène-7β,8β oxo-9 nor-19 taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue ivoire dont les caractéristiques sont les suivantes :
- spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; déplacements chimiques δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) ; 1,25 (s, 3H : CH₃) ; 1,33 (t, J = 7, 3H : CH₃ de l'éthyle) ; 1,34 (s, 9H : C(CH₃)₃) ; 1,35 (s, 3H : CH₃) ; 1,37 (mt, 1H : H en 7) ; de 1,55 à 1,70 et de 2,20 à 2,40 (2 mts, 1H chacun : CH₂ en 19) ; 1,80 (s, 1H : OH en 1) ; 1,85 (s, 3H : CH₃) ; 2,10 et 2,40 (respectivement d large et dt, J = 15 et J = 15 et 4, 1H chacun : CH₂ en 6) ; 2,20 et de 2,20 à 2,40 (respectivement dd et mt, J = 16 et 9, 1H chacun : CH₂ en 14) ; 2,38 (s, 3H : COCH₃) ; 3,30 (mt, 1H : OH en 2') ; 3,60 (AB limite, 2H : OCH₂ de l'éthyle) ; 4,05 et 4,30 (2 d, J = 8,5, 1H chacun : CH₂ en 20) ; 4,13 (d, J = 7,5, 1H : H en 3) ; 4,62 (mt, 1H : H en 2') ; 4,74 (d large, J = 4, 1H : H en 5) ; 4,83 (s, 1H : H en 10) ; 5,27 (d large, J = 10, 1H : H en 3') ; 5,35 (d, J = 10, 1H : CONH) ; 5,67 (d, J = 7,5, 1H : H en 2) ; 6,30 (t large, J = 9, 1H : H en 13) ; de 7,25 à 7,45 (mt, 5H : H aromatiques en 3') ; 7,52 (t, J = 7,5, 2H : OCOC₆H₅ H en méta) ; 7,63 (t, J = 7,5, 1H : OCOC₆H₅ H en para) ; 8,15 (d, J = 7,5, 2H : OCOC₆H₅ H en ortho).

Le tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 β éthoxy-10 β oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7 β taxène-11 yle-13 α peut être préparé de la manière suivante :

- 5 Une solution de 423 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5 (2R,4S,5R) d'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 β éthoxy-10 β oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7 β taxène-11 yle-13 α dans 7 cm³ d'une solution 0,1N d'éthanol chlorhydrique est maintenue pendant 15 heures sous atmosphère d'argon à une température voisine de 0°C. Le
- 10 mélange réactionnel est dilué avec 35 cm³ de dichlorométhane, lavé avec deux fois 7 cm³ d'eau distillée puis 7 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 358 mg d'un solide brun que l'on purifie par
- 15 chromatographie à pression atmosphérique sur 30 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 2,5 cm de diamètre en éluant (gradient d'élution : méthanol-dichlorométhane de 1-99 à 5-95 en volumes) en recueillant des fractions de 10 cm³. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C pendant 2 heures. On obtient ainsi
- 20 263,1 mg de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 β éthoxy-10 β oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7 β taxène-11 yle-13 α sous forme d'une meringue crème dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; déplacements chimiques δ en ppm ;
- 25 constantes de couplage J en Hz) : 1,25 (s, 3H : CH₃) ; 1,26 (s, 3H : CH₃) , 1,27 (t, J = 7, 3H : CH₃ de l'éthyle) ; 1,37 (s, 9H : C(CH₃)₃) ; 1,66 (s, 1H : OH en 1) ; 1,85 (s, 3H : CH₃) ; 1,95 (s, 3H : CH₃) ; 2,25 et 2,80 (2 mts, 1H chacun : CH₂ en 6) ; 2,30 (d, J = 9, 2H : CH₂ en 14) ; 2,40 (s, 3H : COCH₃) ; 3,35 (d, J = 4, 1H : OH en 2') ; 3,55 et 3,65 (2 mts, 1H chacun : OCH₂ de l'éthyle) ; 3,95 (d, J = 7,5 Hz, 1H : H
- 30 en 3) ; 4,17 et 4,35 (2 d, J = 8,5, 1H chacun : CH₂ en 20) ; 4,62 (mt, 1H : H en 2') ;

4,93 (d large, J = 10, 1H : H en 5) ; 5,17 (s, 1H : H en 10) ; 5,27 (d large, J = 10, 1H : H en 3') ; 5,37 (d, J = 10, 1H : CONH) ; 5,45 (dd, J = 11 et 6,5, 1H : H en 7) ; 5,73 (d, J = 7,5, 1H : H en 2) ; 6,25 (t large, J = 9, 1H : H en 13) ; de 7,25 à 7,45 (mt, 5H : H aromatiques en 3') ; 7,52 (t, J = 7,5, 2H : OCOC₆H₅ H en méta) ; 7,63 (t, J = 7,5, 1H : OCOC₆H₅ H en para) ; 8,10 (d, J = 7,5, 2H : OCOC₆H₅ H en ortho).

Le tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5 (2R,4S,5R) d'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 β éthoxy-10 β oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7 β taxène-11 yle-13 α peut être préparé de la manière suivante :

A une suspension de 238 mg d'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1 β ,13 α éthoxy-10 β oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7 β taxène-11, 182 mg d'acide tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylique-5-(2R,4S,5R) dans 2 cm³ de toluène anhydre et 0,2 cm³ de dichlorométhane, on ajoute successivement, à une température voisine de 20°C, 116 mg de dicyclohexylcarbodiimide et 13 mg de N,N'-diméthylamino-4 pyridine. Après 45 minutes à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est purifié (dépôt direct sur la colonne) par chromatographie à pression atmosphérique sur 50 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 2,5 cm de diamètre en éluant avec un mélange méthanol-dichlorométhane (1-99 en volumes) en recueillant des fractions de 10 cm³. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à 40°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 443,6 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 β éthoxy-10 β oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7 β taxène-11 yle-13 α sous forme d'une meringue jaune pâle.

L'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1 β ,13 α éthoxy-10 β oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7 β taxène-11 peut être préparé de la manière suivante :

A une suspension de 199 mg d'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 trihydroxy-1 β ,7 β ,13 α éthoxy-10 β oxo-9 taxène-11 dans 2 cm³ de dichlorométhane

anhydre et 0,14 cm³ de pyridine anhydre, refroidie à une température voisine de 0°C, maintenue sous atmosphère d'argon, on ajoute goutte à goutte 0,145 cm³ d'anhydride trifluorométhanesulfonique. Le mélange réactionnel est agité à une température voisine de 0°C pendant une heure, puis on ajoute goutte à goutte 0,07 cm³ d'anhydride trifluorométhanesulfonique. Le mélange réactionnel est agité à une température voisine de 0°C pendant 1,5 heure, dilué avec 1 cm³ d'un mélange méthanol-dichlorométhane (5-95 en volumes), concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 30°C. Le résidu brut obtenu est purifié par chromatographie à pression atmosphérique sur 30 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 2,5 cm de diamètre en éluant avec un mélange méthanol-dichlorométhane (2-98 en volumes) en recueillant des fractions de 10 cm³. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 238,2 mg d'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1 β ,13 α éthoxy-10 β oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7 β taxène-11 sous forme d'une meringue jaune.

L'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 trihydroxy-1 β ,7 β ,13 α éthoxy-10 β oxo-9 taxène-11 (ou éthoxy-10 β désacétoxy-10 baccatine III) peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 591 mg d'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 β éthoxy-10 β oxo-9 bistréthylsilyloxy-7 β ,13 α taxène-11 dans 6 cm³ de dichlorométhane, maintenue sous atmosphère d'argon, à une température voisine de 20°C, on ajoute 9 cm³ de complexe fluorure d'hydrogène-triéthylamine (3HF.Et₃N). Après 21 heures à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est dilué avec 40 cm³ de dichlorométhane et versé sur une suspension de 40 cm³ d'une solution aqueuse sursaturée en NaHCO₃, maintenue à une température voisine de 0°C. Après dilution avec 10 cm³ d'eau distillée et décantation, la phase aqueuse est réextraite avec deux fois 20 cm³ de diéthyléther. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec 20 cm³ d'eau distillée, 20 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température

voisine de 40°C. On obtient ainsi 370 mg d'une meringue jaune pâle que l'on purifie par chromatographie à pression atmosphérique sur 35 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 2,5 cm de diamètre en éluant avec un mélange méthanol-dichlorométhane (2-98 en volumes) en recueillant des fractions de 15 cm³.

- 5 Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 236,2 mg d'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 trihydroxy-1 β ,7 β ,13 α éthoxy-10 β oxo-9 taxène-11 sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :
- spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz ; CDCl₃ ; déplacements chimiques δ en ppm ;
- 10 constantes de couplage J en Hz) : 1,08 (s, 3H : CH₃) ; 1,19 (s, 3H : CH₃) ; 1,29 (t, J = 7,5, 3H : CH₃ éthyle) ; 1,38 (d, J = 9, 1H : OH en 7) ; 1,59 (s, 1H : OH en 1) ; 1,69 (s, 3H : CH₃) ; 1,82 et 2,62 (2 mts, 1H chacun : CH₂ en 6) ; 2,02 (d, J = 5, 1H : OH en 13) ; 2,08 (s, 3H : CH₃) ; 2,30 (s, 3H : COCH₃) ; 2,32 (d, J = 9, 2H : CH₂ en 14) ; 3,56 et 3,67 (2 mts, 1H chacun : OCH₂ éthyle) ; 3,98 (d, J = 7, 1H : H en 3) ;
- 15 4,18 et 4,33 (2 d, J = 8,5, 1H chacun : CH₂ en 20) ; 4,30 (mt, 1H : H en 7) ; 4,90 (mt, 1H : H en 13) ; 4,99 (dd, J = 10 et 1,5, 1H : H en 5) ; 5,05 (s, 1H : H en 10) ; 5,66 (d, J = 7, 1H : H en 2) ; 7,49 (t, J = 7,5, 2H : OCOC₆H₅ H en méta) ; 7,63 (t, J = 7,5, 1H : OCOC₆H₅ H en para) ; 8,12 (d, J = 7,5, 2H : OCOC₆H₅ H en ortho).

- L'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 β éthoxy-10 β oxo-9
- 20 bistréthylsilyloxy-7 β ,13 α taxène-11 (ou éthoxy-10 β désacétoxy-10 bistréthylsilyl-7,13 baccatine III) peut être préparé de la manière suivante :

- A une solution de 1 g d'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1 β ,10 β oxo-9 bistréthylsilyloxy-7 β ,13 α taxène-11 dans 3 cm³ d'iodoéthane et 4 cm³ de diméthylformamide, maintenue sous atmosphère d'argon, à une température voisine
- 25 de 20°C, on ajoute par portions 93 mg d'hydruure de sodium à 50 % en poids dans l'huile de vaseline. La solution est maintenue sous agitation pendant 17 heures à une température voisine de 20°C, puis on ajoute par portions 93 mg d'hydruure de sodium à 50 % en poids dans l'huile de vaseline. Après 50 minutes à une température voisine de 20°C le mélange réactionnel est dilué avec 100 cm³ d'acétate d'éthyle, 10 cm³
- 30 d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium. La phase organique décantée

est lavée avec six fois 10 cm³ d'eau distillée, puis 10 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté, et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 1,2 g d'une meringue jaune que l'on purifie par

5 chromatographie à pression atmosphérique sur 150 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 3,5 cm de diamètre en éluant avec un mélange acétate d'éthyle-dichlorométhane (2-98 puis 5-95 en volumes) en recueillant des fractions de 15 cm³. Les fractions ne contenant que les produits recherchés sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à 40°C pendant 2 heures. On

10 obtient ainsi 379,2 mg d'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1 β ,10 β oxo-9 bistréthylsilyloxy-7 β ,13 α taxène-11 sous forme d'une meringue jaune pâle et 430 mg d'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 β éthoxy-10 β oxo-9 bistréthylsilyloxy-7 β ,13 α taxène-11 sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- 15 - spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz ; CDCl₃ ; déplacements chimiques δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 0,57 et 0,70 (2 mts, 6H chacun : CH₂ de l'éthyle) ; 0,97 et 1,03 (2 t, J = 7,5, 9H chacun : CH₃ de l'éthyle) ; 1,13 (s, 3H : CH₃) ; 1,20 (s, 3H : CH₃) ; 1,29 (t, J = 7,5, 3H : CH₃ de l'éthoxy en 10) ; 1,58 (s, 1H : OH en 1) ; 1,66 (s, 3H : CH₃) ; 1,89 et 2,58 (2 mts, 1H chacun : CH₂ en 6) ; 2,03 (s, 3H : CH₃) ; 2,13 et 2,23 (2 dd, J = 16 et 9, 1H chacun : CH₂ en 14) ; 2,30 (s, 3H : COCH₃) ; 3,53 (mt, 2H : CH₂ de l'éthoxy en 10) ; 3,84 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 3) ; 4,15 et 4,30 (2 d, J = 8,5, 1H chacun : CH₂ en 20) ; 4,43 (dd, J = 11 et 6,5, 1H : H en 7) ; de 4,90 à 5,00 (mt, 2H : H en 13 et H en 5) ; 5,01 (s, 1H : H en 10) ; 5,61 (d, J = 7, 1H : H en 2) ; 7,48 (t, J = 7,5, 2H : OCOC₆H₅ H en méta) ; 7,61 (t, J = 7,5, 1H : OCOC₆H₅ H en para) ; 8,10 (d, J = 7,5, 2H : OCOC₆H₅ H en ortho).
- 20
- 25

EXEMPLE 3

A une solution de 80 mg de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 β (propyl-1) oxy-10 β oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7 β taxène-11 yle-13 α dans 0,8 cm³

30 d'acétonitrile et 0,8 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute, à une température voisine de

- 20°C, 50 mg de tamis moléculaire 4Å en poudre, puis 80 mg de chlorure de sodium. Après 5 minutes à une température voisine de 20°C, la suspension obtenue, maintenue sous atmosphère d'argon, est portée au reflux pendant 2,5 heures. Après refroidissement jusqu'à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est
- 5 filtré sur célite. Après rinçage de la célite avec 5 cm³ d'acétate d'éthyle et concentration à sec du filtrat sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C, on obtient 81,2 mg d'une meringue jaune que l'on purifie par chromatographie préparative sur couche mince : 5 plaques préparatives Merck, Kieselgel 60F254, épaisseur 0,5 mm, dépôt en solution dans le dichlorométhane, en
- 10 éluant par un mélange méthanol-dichlorométhane (5-95 en volumes). Après élution de la zone correspondant au produit principal par un mélange méthanol-dichlorométhane (15-85 en volumes), filtration sur verre fritté, puis évaporation des solvants sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C, on obtient 36,5 mg de
- tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4α
- 15 benzoxyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1β (propyl-1)oxy-10β méthylène-7β,8β oxo-9 nor-19 taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue ivoire dont les caractéristiques sont les suivantes :
- spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz ; CDCl₃ ; déplacements chimiques δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 0,98 (t, J = 7, 3H : CH₃ du propyle) ; 1,23 (s, 3H : CH₃) ; 1,33 (s, 3H : CH₃) ; 1,33 (s, 9H : C(CH₃)₃) ; 1,35 (mt, 1H : H en 7) ; de 1,55 à 1,80 et de 2,20 à 2,40 (2 mts, 1H chacun : CH₂ en 19) ; de 1,55 à 1,80 (mt, 2H : CH₂ central du propyle) ; 1,82 (s, 1H : OH en 1) ; 1,89 (s, 3H : CH₃) ; 2,12 et 2,40 (respectivement d large et dt, J = 15 et J = 15 et 4, 1H chacun : CH₂ en 6) ; 2,22 et de 2,20 à 2,40 (respectivement dd et mt, J = 16 et 9, 1H chacun : CH₂ en 14) ; 2,40 (s, 3H : COCH₃) ; 3,30 (mf, 1H : OH en 2') ; 3,42 et 3,55 (2 mts, 1H chacun : OCH₂ du propyle) ; 4,04 et 4,32 (2 d, J = 8,5, 1H chacun : CH₂ en 20) ; 4,12 (d, J = 7,5, 1H : H en 3) ; 4,62 (mt, 1H : H en 2') ; 4,73 (d large, J = 4, 1H : H en 5) ; 4,80 (s, 1H : H en 10) ; 5,30 (d large, J = 10, 1H : H en 3') ; 5,37 (d, J = 10, 1H : CONH) ; 5,68 (d, J = 7,5, 1H : H en 2) ; 6,32 (t large, J = 9, 1H : H en 13) ; de 7,25 à 7,45 (mt, 5H : H aromatiques en 3') ; 7,52 (t, J = 7,5, 2H : OCOC₆H₅ H en méta) ; 7,62 (t, J = 7,5, 1H : OCOC₆H₅ H en para) ; 8,12 (d, J = 7,5, 2H : OCOC₆H₅ H en ortho).
- 20
- 25
- 30

Le tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 β (propyl-1)oxy-10 β oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7 β taxène-11 yle-13 α peut être préparé de la manière suivante :

- 5 Une solution de 340 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 β (propyl-1)oxy-10 β oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7 β taxène-11 yle-13 α dans 4,6 cm³ d'une solution 0,1N d'éthanol chlorhydrique est maintenue pendant 93 heures sous atmosphère d'argon à une température voisine de
- 10 0°C. Le mélange réactionnel est dilué avec 50 cm³ d'acétate d'éthyle, lavé avec 6 cm³ d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium, 6 cm³ d'eau distillée puis 6 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient
- 15 ainsi 348 mg d'une laque jaune que l'on purifie par chromatographie préparative sur couche mince : 6 plaques préparatives Merck, Kieselgel 60F254, épaisseur 1 mm, dépôt en solution dans le dichlorométhane, en éluant deux fois par un mélange méthanol-dichlorométhane (3-97 en volumes). Après élution de la zone correspondant au produit principal par un mélange méthanol-dichlorométhane (15-85 en volumes),
- 20 filtration sur verre fritté, puis évaporation des solvants sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 61,4 mg de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 β (propyl-1)oxy-10 β oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7 β taxène-11 yle-13 α sous forme d'une meringue jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :
- 25 - spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz ; CDCl₃ ; déplacements chimiques δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 0,99 (t, J = 7, 3H : CH₃ du propyle) ; 1,24 (s, 3H : CH₃) ; 1,26 (s, 3H : CH₃) ; 1,39 (s, 9H : C(CH₃)₃) ; 1,64 (s, 1H : OH en 1) ; 1,69 (mt, 2H : CH₂ central du propyle) ; 1,87 (s, 3H : CH₃) ; 1,94 (s, 3H : CH₃) ; 2,26 et 2,83 (2 mts, 1H chacun : CH₂ en 6) ; 2,32 (d, J = 9, 2H : CH₂ en 14) ; 2,40 (s, 3H : COCH₃) ; 3,33 (d, J = 4, 1H : OH en 2') ; 3,44 et 3,59 (2 mts, 1H chacun : OCH₂ du
- 30

propyle) ; 3,97 (d, J = 7,5, 1H : H en 3) ; 4,19 et 4,35 (2 d, J = 8,5, 1H chacun : CH₂ en 20) ; 4,64 (mt, 1H : H en 2') ; 4,93 (d large, J = 10, 1H : H en 5) ; 5,17 (s, 1H : H en 10) ; 5,27 (d large, J = 10, 1H : H en 3') ; 5,39 (d, J = 10, 1H : CONH) ; 5,46 (dd, J = 11 et 6,5, 1H : H en 7) ; 5,72 (d, J = 7,5, 1H : H en 2) ; 6,25 (t large, J = 9, 1H : H en 13) ; de 7,25 à 7,45 (mt, 5H : H aromatiques en 3'') ; 7,52 (t, J = 7,5, 2H : OCOC₆H₅ H en méta) ; 7,63 (t, J = 7,5, 1H : OCOC₆H₅ H en para) ; 8,12 (d, J = 7,5, 2H : OCOC₆H₅ H en ortho).

Le tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 β (propyl-1)oxy-10 β oxo-9 trifluorométhanesulfonyoxy-7 β taxène-11 yle-13 α peut être préparé de la manière suivante :

A une suspension de 204 mg d'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1 β ,13 α (propyl-1)oxy-10 β oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7 β taxène-11, 177 mg d'acide tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylique-5-(2R,4S,5R) dans 2 cm³ de dichlorométhane, on ajoute successivement, à une température voisine de 20°C, 90 mg d'acide tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylique-5-(2R,4S,5R), 60 mg de dicyclohexylcarbodiimide et 6,2 mg de N,N'-diméthylamino-4 pyridine. Après 65 heures à une température voisine de 20°C, on ajoute successivement, à une température voisine de 20°C, 113 mg de dicyclohexylcarbodiimide et 12,5 mg de N,N'-diméthylamino-4 pyridine. Après 2 heures à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est purifié (dépôt direct sur la colonne) par chromatographie à pression atmosphérique sur 20 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 2 cm de diamètre en éluant avec un mélange méthanol-dichlorométhane (4-96 en volumes) en recueillant des fractions de 10 cm³. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à 40°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 384 mg d'un solide jaune que l'on purifie par chromatographie préparative sur couche mince : 6 plaques préparatives Merck, Kieselgel 60F254, épaisseur 2 mm, dépôt en solution dans le dichlorométhane, en éluant deux fois par un mélange méthanol-

dichlorométhane (3-97 en volumes). Après élution de la zone correspondant au produit principal par un mélange méthanol-dichlorométhane (15-85 en volumes), filtration sur verre fritté, puis évaporation des solvants sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 323,2 mg de tert-
 5 butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-
 (2R,4S,5R) d'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 β (propyl-1)oxy-10 β
 oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7 β taxène-11 yle-13 α sous forme d'une meringue
 jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz ; CDCl_3 ; déplacements chimiques δ en ppm ;
- 10 constantes de couplage J en Hz) : 0,96 (t, J = 7, 3H : CH_3 du propyle) ; 1,08 (s, 9H : $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 1,19 (s, 6H : CH_3) ; 1,50 (s, 1H : OH en 1) ; 1,58 (s, 3H : CH_3) ; 1,65 (mt, 2H : CH_2 central du propyle) ; 1,80 (s, 3H : CH_3) ; 1,88 (mf, 3H : COCH_3) ; 2,04 et 2,12 (2 dd, J = 16 et 9, 1H chacun : CH_2 en 14) ; de 2,10 à 2,30 et 2,75 (2 mts, 1H chacun : CH_2 en 6) ; 3,35 et 3,50 (2 mts, 1H chacun : OCH_2 du propyle) ;
- 15 3,81 (s, 3H : ArOCH_3) ; 3,82 (d, J = 7,5, 1H : H en 3) ; 4,10 et 4,28 (2 d, J = 8,5, 1H chacun : CH_2 en 20) ; 4,57 (d, J = 4,5, 1H : H en 2') ; 4,80 (d large, J = 10, 1H : H en 5) ; 5,04 (s, 1H : H en 10) ; 5,38 (dd, J = 10,5 et 7, 1H : H en 7) ; 5,45 (mf, 1H : H 3') ; 5,62 (d, J = 7,5, 1H : H en 2) ; 6,08 (t large, J = 9, 1H : H en 13) ; 6,40 (mf étalé, 1H : H en 5') ; 6,92 (d, J = 8,5, 2H : H aromatiques en ortho du OCH_3) ; de 7,30 à
- 20 7,60 (mt, 7H : H aromatiques en 3' et H aromatiques en méta du OCH_3) ; 7,50 (t, J = 7,5, 2H : OCOC_6H_5 H en méta) ; 7,62 (t, J = 7,5, 1H : OCOC_6H_5 H en para) ; 8,02 (d, J = 7,5, 2H : OCOC_6H_5 H en ortho).

L'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1 β ,13 α (propyl-1)oxy-
 10 β oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7 β taxène-11 peut être préparé de la manière
 25 suivante :

A une suspension de 200 mg d'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20
 trihydroxy-1 β ,7 β ,13 α (propyl-1)oxy-10 β oxo-9 taxène-11 dans 2 cm³ de
 dichlorométhane anhydre et 0,14 cm³ de pyridine anhydre, refroidie à une
 température voisine de 0°C, maintenue sous atmosphère d'argon, on ajoute goutte à
 30 goutte 0,145 cm³ d'anhydride trifluorométhanesulfonique. Le mélange réactionnel est

agité à une température voisine de 0°C pendant 55 minutes, puis dilué avec 2 cm³ d'un mélange méthanol-dichlorométhane (10-90 en volumes), concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 30°C. Le résidu brut obtenu est purifié par chromatographie à pression atmosphérique sur 20 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 2,5 cm de diamètre en éluant avec du dichlorométhane, en recueillant des fractions de 10 cm³. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 204 mg d'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1 β ,13 α (propyl-1)oxy-10 β oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7 β taxène-11 sous forme d'une meringue brune.

L'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 trihydroxy-1 β ,7 β ,13 α (propyl-1) oxy-10 β oxo-9 taxène-11 (ou (propyl-1)oxy-10 β désacétoxy-10 baccatine III) peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 591 mg d'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 β (propyl-1)oxy-10 β oxo-9 bistréthylsilyloxy-7 β ,13 α taxène-11 dans 6 cm³ de dichlorométhane, maintenue sous atmosphère d'argon, à une température voisine de 20°C, on ajoute 9 cm³ de complexe fluorure d'hydrogène-triéthylamine (3HF.Et₃N). Après 21 heures à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est dilué avec 40 cm³ de dichlorométhane et versé sur une suspension de 40 cm³ d'une solution aqueuse sursaturée en hydrogénocarbonate de sodium, maintenue à une température voisine de 0°C. Après dilution avec 10 cm³ d'eau distillée et décantation, la phase aqueuse est réextraite avec deux fois 20 cm³ de diéthyléther. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec 20 cm³ d'eau distillée, 20 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 370 mg d'une meringue jaune pâle que l'on purifie par chromatographie à pression atmosphérique sur 35 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 2,5 cm de diamètre en éluant avec un mélange méthanol-dichlorométhane (2-98 en volumes) en recueillant des fractions de 15 cm³. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées

à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 236,2 mg d'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 trihydroxy-1 β ,7 β ,13 α (propyl-1) oxy-10 β oxo-9 taxène-11 sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

- 5 - spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz ; CDCl_3 ; déplacements chimiques δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,08 (s, 3H : CH_3) ; 1,19 (s, 3H : CH_3) ; 1,29 (t, J = 7,5, 3H : CH_3 éthyle) ; 1,38 (d, J = 9, 1H : OH en 7) ; 1,59 (s, 1H : OH en 1) ; 1,69 (s, 3H : CH_3) ; 1,82 et 2,62 (2 mts, 1H chacun : CH_2 en 6) ; 2,02 (d, J = 5, 1H : OH en 13) ; 2,08 (s, 3H : CH_3) ; 2,30 (s, 3H : COCH_3) ; 2,32 (d, J = 9, 2H : CH_2 en 14) ; 3,56 et 3,67 (2 mts, 1H chacun : OCH_2 éthyle) ; 3,98 (d, J = 7, 1H : H en 3) ; 4,18 et 4,33 (2 d, J = 8,5, 1H chacun : CH_2 en 20) ; 4,30 (mt, 1H : H en 7) ; 4,90 (mt, 1H : H en 13) ; 4,99 (dd, J = 10 et 1,5, 1H : H en 5) ; 5,05 (s, 1H : H en 10) ; 5,66 (d, J = 7, 1H : H en 2) ; 7,49 (t, J = 7,5, 2H : OCOC_6H_5 H en méta) ; 7,63 (t, J = 7,5, 1H : OCOC_6H_5 H en para) ; 8,12 (d, J = 7,5, 2H : OCOC_6H_5 H en ortho).

- 15 L'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 β (propyl-1) oxy-10 β oxo-9 bistréthylsilyloxy-7 β ,13 α taxène-11 (ou (propyl-1) oxy-10 β désacétoxy-10 bistréthylsilyl-7,13 baccatine III) peut être préparé de la manière suivante :

- A une solution de 1 g d'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1 β ,10 β oxo-9 bistréthylsilyloxy-7 β ,13 α taxène-11 dans 3 cm³ d'iodoéthane et 4 cm³ de diméthylformamide, maintenue sous atmosphère d'argon, à une température voisine de 20°C, on ajoute par portions 93 mg d'hydruure de sodium à 50 % en poids dans l'huile de vaseline. La solution est maintenue sous agitation 17 heures à une température voisine de 20°C, puis on ajoute par portions 93 mg d'hydruure de sodium à 50 % en poids dans l'huile de vaseline. Après 50 minutes à une température voisine de 20°C le mélange réactionnel est dilué avec 100 cm³ d'acétate d'éthyle, 10 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium. La phase organique décantée est lavée avec six fois 10 cm³ d'eau distillée, puis 10 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté, et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 1,2 g d'une meringue jaune que l'on purifie par

chromatographie à pression atmosphérique sur 150 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 3,5 cm de diamètre en éluant avec un mélange acétate d'éthyle-dichlorométhane (2-98 puis 5-95 en volumes) en recueillant des fractions de 15 cm³. Les fractions ne contenant que les produits recherchés sont réunies et

5 concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à 40°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 379,2 mg d'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1 β ,10 β oxo-9 bistréthylsilyloxy-7 β ,13 α taxène-11 sous forme d'une meringue jaune pâle et 430 mg d'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 β (propyl-1) oxy-10 β oxo-9 bistréthylsilyloxy-7 β ,13 α taxène-11 sous forme d'une meringue blanche dont

10 les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz ; CDCl₃ ; déplacements chimiques δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 0,57 et 0,70 (2 mts, 6H chacun : CH₂ de l'éthyle) ; 0,97 et 1,03 (2 t, J = 7,5, 9H chacun : CH₃ de l'éthyle) ; 1,13 (s, 3H : CH₃) ; 1,20 (s, 3H : CH₃) ; 1,29 (t, J = 7,5, 3H : CH₃ de l'éthoxy en 10) ; 1,58 (s, 1H : OH en 1) ;
- 15 1,66 (s, 3H : CH₃) ; 1,89 et 2,58 (2 mts, 1H chacun : CH₂ 6) ; 2,03 (s, 3H : CH₃) ; 2,13 et 2,23 (2 dd, J = 16 et 9, 1H chacun : CH₂ en 14) ; 2,30 (s, 3H : COCH₃) ; 3,53 (mt, 2H : CH₂ de l'éthoxy en 10) ; 3,84 (d, J = 7, 1H : H en 3) ; 4,15 et 4,30 (2 d, J = 8,5, 1H chacun : CH₂ en 20) ; 4,43 (dd, J = 11 et 6,5, 1H : H en 7) ; de 4,90 à 5,00 (mt, 2H : H en 13 et H en 5) ; 5,01 (s, 1H : H en 10) ; 5,61 (d, J = 7, 1H : H en 2) ;
- 20 7,48 (t, J = 7,5, 2H : OCOC₆H₅ H en méta) ; 7,61 (t, J = 7,5, 1H : OCOC₆H₅ H en para) ; 8,10 (d, J = 7,5, 2H : OCOC₆H₅ H en ortho).

Les nouveaux produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) manifestent une activité inhibitrice significative de la prolifération cellulaire anormale et possèdent des propriétés thérapeutiques permettant

25 le traitement de malades ayant des conditions pathologiques associées à une prolifération cellulaire anormale. Les conditions pathologiques incluent la prolifération cellulaire anormale de cellules malignes ou non malignes de divers tissus et/ou organes, comprenant, de manière non limitative, les tissus musculaires, osseux ou conjonctifs, la peau, le cerveau, les poumons, les organes sexuels, les systèmes

30 lymphatiques ou rénaux, les cellules mammaires ou sanguines, le foie, l'appareil

digestif, le pancréas et les glandes thyroïdes ou adrénales. Ces conditions pathologiques peuvent inclure également le psoriasis, les tumeurs solides, les cancers de l'ovaire, du sein, du cerveau, de la prostate, du colon, de l'estomac, du rein ou des testicules, le sarcome de Kaposi, le cholangiocarcinome, le choriocarcinome, le neuroblastome, la tumeur de Wilms, la maladie de Hodgkin, les mélanomes, les myélomes multiples, les leucémies lymphocytaires chroniques, les lymphomes granulocytaires aigus ou chroniques. Les nouveaux produits selon l'invention sont particulièrement utiles pour le traitement du cancer de l'ovaire. Les produits selon l'invention peuvent être utilisés pour prévenir ou retarder l'apparition ou la réapparition des conditions pathologiques ou pour traiter ces conditions pathologiques.

Les produits selon l'invention peuvent être administrés à un malade selon différentes formes adaptées à la voie d'administration choisie qui, de préférence, est la voie parentérale. L'administration par voie parentérale comprend les administrations intraveineuse, intrapéritonéale, intramusculaire ou sous-cutanée. Plus particulièrement préférée est l'administration intrapéritonéale ou intraveineuse.

La présente invention comprend également les compositions pharmaceutiques qui contiennent au moins un produit de formule générale (I) en une quantité suffisante adaptée à l'emploi en thérapeutique humaine ou vétérinaire. Les compositions peuvent être préparées selon les méthodes habituelles en utilisant un ou plusieurs adjuvants, supports ou excipients pharmaceutiquement acceptables. Les supports convenables incluent les diluants, les milieux aqueux stériles et divers solvants non toxiques. De préférence les compositions se présentent sous forme de solutions ou de suspensions aqueuses, de solutions injectables qui peuvent contenir des agents émulsifiants, des colorants, des préservatifs ou des stabilisants.

Le choix des adjuvants ou excipients peut être déterminé par la solubilité et les propriétés chimiques du produit, le mode particulier d'administration et les bonnes pratiques pharmaceutiques.

Pour l'administration parentérale, on utilise des solutions ou des suspensions stériles aqueuses ou non aqueuses. Pour la préparation de solutions ou de suspensions non aqueuses peuvent être utilisés des huiles végétales naturelles telle que l'huile

d'olive, l'huile de sésame ou l'huile de paraffine ou les esters organiques injectables tel que l'oléate d'éthyle. Les solutions stériles aqueuses peuvent être constituées d'une solution d'un sel pharmaceutiquement acceptable en solution dans de l'eau. Les solutions aqueuses conviennent pour l'administration intraveineuse dans la mesure où le pH est convenablement ajusté et où l'isotonicité est réalisée, par exemple, par une quantité suffisante de chlorure de sodium ou de glucose. La stérilisation peut être réalisée par chauffage ou par tout autre moyen qui n'altère pas la composition.

Il est bien entendu que tous les produits entrant dans les compositions selon l'invention doivent être purs et non toxiques pour les quantités utilisées.

Les compositions peuvent contenir au moins 0,01 % de produit thérapeutiquement actif. La quantité de produit actif dans une composition est telle qu'une posologie convenable puisse être prescrite. De préférence, les compositions sont préparées de telle façon qu'une dose unitaire contienne de 0,01 à 1000 mg environ de produit actif pour l'administration par voie parentérale.

Le traitement thérapeutique peut être effectué concurremment avec d'autres traitements thérapeutiques incluant des médicaments antinéoplastiques, des anticorps monoclonaux, des thérapies immunologiques ou des radiothérapies ou des modificateurs des réponses biologiques. Les modificateurs des réponses incluent, de manière non limitative, les lymphokines et les cytokines telles que les interleukines, les interférons (α , β ou δ) et le TNF. D'autres agents chimiothérapeutiques utiles dans le traitement des désordres dus à la prolifération anormale des cellules incluent, de manière non limitative, les agents alkylants tels que les moutardes à l'azote comme la mechlorethamine, le cyclophosphamide, le melphalan et le chlorambucil, des sulfonates d'alkyle comme le busulfan, les nitrosourées comme la carmustine, la lomustine, la sémostine et la streptozocine, les triazènes comme la dacarbazine, les antimétabolites comme les analogues de l'acide folique tel que le méthotrexate, les analogues de pyrimidine comme le fluorouracil et la cytarabine, des analogues de purines comme la mercaptopurine et la thioguanine, des produits naturels tels que les alcaloïdes de vinca comme la vinblastine, la vincristine et la vendésine, des épipodophyllotoxines comme l'étoposide et le teniposide, des antibiotiques comme la dactinomycine, la daunorubicine, la doxorubicine, la bléomycine, la plicamycine et la mitomycine, des

enzymes comme la L-asparaginase, des agents divers comme les complexes de coordination du platine tel que le cisplatine, les urées substituées tel que l'hydroxyurée, les dérivés de méthylhydrazine comme la procarbazine, les supprimeurs adrénocorticoïques comme le mitotane et l'aminoglutéthymide, les hormones et les antagonistes comme les adrénocorticoïdes comme la prednisone, les progestines comme le caproate d'hydroxyprogestérone, l'acétate de méthoxyprogestérone et l'acétate de megestrol, les oestrogènes comme le diéthylstilbestrol et l'éthynylestradiol, les antioestrogène comme le tamoxifène, les androgènes comme le propionate de testostérone et la fluoxymesterone.

Les doses utilisées pour mettre en oeuvre les méthodes selon l'invention sont celles qui permettent un traitement prophylactique ou un maximum de réponse thérapeutique. Les doses varient selon la forme d'administration, le produit particulier sélectionné et les caractéristiques propres du sujet à traiter. En général, les doses sont celles qui sont thérapeutiquement efficaces pour le traitement des désordres dus à une prolifération cellulaire anormale. Les produits selon l'invention peuvent être administrés aussi souvent que nécessaire pour obtenir l'effet thérapeutique désiré. Certains malades peuvent répondre rapidement à des doses relativement fortes ou faibles puis avoir besoin de doses d'entretien faibles ou nulles. Généralement, de faibles doses seront utilisées au début du traitement et, si nécessaire, des doses de plus en plus fortes seront administrées jusqu'à l'obtention d'un effet optimum. Pour d'autres malades il peut être nécessaire d'administrer des doses d'entretien 1 à 8 fois par jour, de préférence 1 à 4 fois, selon les besoins physiologiques du malade considéré. Il est aussi possible que pour certains malades il soit nécessaire de n'utiliser qu'une à deux administrations journalières.

Chez l'homme, les doses sont généralement comprises entre 0,01 et 200 mg/kg. Par voie intrapéritonéale, les doses seront en général comprises entre 0,1 et 100 mg/kg et, de préférence entre 0,5 et 50 mg/kg et, encore plus spécifiquement entre 1 et 10 mg/kg. Par voie intraveineuse, les doses sont généralement comprises entre 0,1 et 50 mg/kg et, de préférence entre 0,1 et 5 mg/kg et, encore plus spécifiquement entre 1 et 2 mg/kg. Il est entendu que, pour choisir le dosage le plus approprié, devront être pris en compte la voie d'administration, le poids du malade,

son état de santé général, son âge et tous les facteurs qui peuvent influencer sur l'efficacité du traitement.

L'exemple suivant illustre une composition selon l'invention.

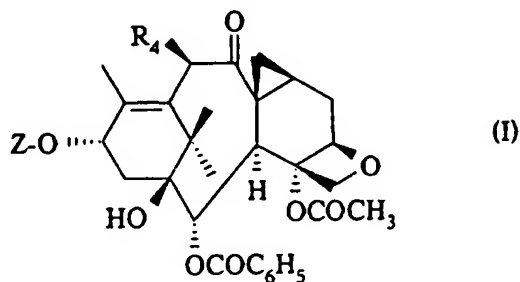
EXEMPLE

- 5 On dissout 40 mg du produit obtenu à l'exemple 1 dans 1 cm³ d'Emulphor EL 620 et 1 cm³ d'éthanol puis la solution est diluée par addition de 18 cm³ de sérum physiologique.

La composition est administrée par perfusion pendant 1 heure par introduction dans du soluté physiologique.

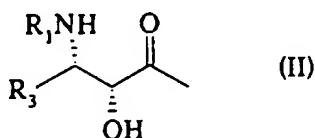
REVENDICATIONS

1- Nouveaux taxoïdes de formule générale :



dans laquelle :

5 Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale :



dans laquelle :

R_1 représente un radical benzoyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou trifluorométhyle, thényle ou furoyle ou un radical R_2 -O-CO- dans lequel R_2 représente :

10 - un radical alcoyle contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle contenant 3 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, bicycloalcoyle contenant 7 à 10 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxy, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, pipéridino, morpholino, pipérazinyl-1 (éventuellement substitué en -4 par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou par un radical phénylcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone), cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle

15

20

contenant 4 à 6 atomes de carbone, phényle (éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone), cyano, carboxy ou alcoxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4
5 atomes de carbone,

- un radical phényle ou α - ou β -naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical hétérocyclique aromatique à 5 chaînons choisi de préférence parmi les radicaux
10 furyle et thiényle,

- ou un radical hétérocyclyle saturé contenant 4 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone,

R₃ représente un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle droit ou ramifié contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle droit ou
15 ramifié contenant 2 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, phényle ou α - ou β -naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, alcényles, alcynyles, aryles, aralcoyles, alcoxy, alcoylthio, aryloxy, arylthio, hydroxy, hydroxyalcoyle, mercapto, formyle, acyle, acylamino, aroylamino, alcoxycarbonyl-
20 amino, amino, alcoylamino, dialcoylamino, carboxy, alcoxycarbonyle, carbamoyle, alcoylcarbamoyle, dialcoylcarbamoyle, cyano, nitro et trifluorométhyle, ou un hétérocycle aromatique ayant 5 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre et éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents,
25 choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, aryles, amino, alcoylamino, dialcoylamino, alcoxycarbonylamino, acyle, arylcarbonyle, cyano, carboxy, carbamoyle, alcoylcarbamoyle, dialcoylcarbamoyle ou alcoxycarbonyle, étant entendu que, dans les substituants des radicaux phényle, α - ou β -naphtyle et hétérocyclyles aromatiques, les radicaux alcoyles et les portions alcoyles des autres
30 radicaux contiennent 1 à 4 atomes de carbone et que les radicaux alcényles et alcynyles

contiennent 2 à 8 atomes de carbone et que les radicaux aryles sont des radicaux phényles ou α - ou β -naphtyles,

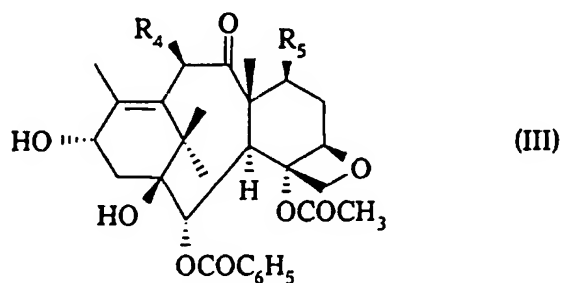
R_4 représente un radical alcoxy contenant 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcényloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcynyloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, cycloalcoyloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoylthio contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical carboxy, alcoyloxy-carbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, cyano, carbamoyle, N-alcoylcarbamoyle ou N,N-dialcoylcarbamoyle dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone ou forme avec l'atome d'azote auquel elle est liée un radical hétérocyclique saturé contenant 5 ou 6 chaînons et éventuellement un second hétéroatome choisi parmi les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote éventuellement substitué par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical phényle ou un radical phénylcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone.

2 - Nouveaux taxoïdes selon la revendication 1 pour lesquels Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) dans laquelle R_1 représente un radical benzoyle ou un radical R_2 -O-CO- dans lequel R_2 représente un radical tert-butyle et R_3 représente un radical alcoyle contenant 1 à 6 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 6 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, alcoxy, dialcoylamino, acylamino, alcoxycarbonylamino ou trifluorométhyle ou un radical furyle-2 ou -3, thiényle-2 ou -3 ou thiazolyle-2, -4 ou -5 et R_4 représente un radical alcoyloxy droit ou ramifié contenant 1 à 6 atomes de carbone.

3 - Nouveaux taxoïdes selon la revendication 1 pour lesquels Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) dans laquelle R_1 représente un radical benzoyle ou un radical R_2 -O-CO- dans lequel R_2 représente un radical tert-butyle et R_3 représente un radical isobutyle, isobutényle, butényle, cyclohexyle,

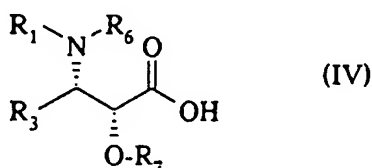
phényle, furyle-2, furyle-3, thiényle-2, thiényle-3, thiazolyle-2, thiazolyle-4 ou thiazolyle-5, R_4 représente un radical méthoxy, éthoxy ou propoxy.

4 - Procédé de préparation d'un produit selon l'une des revendications 1, 2 ou 3 caractérisé en ce que estérifie un produit de formule générale :



5

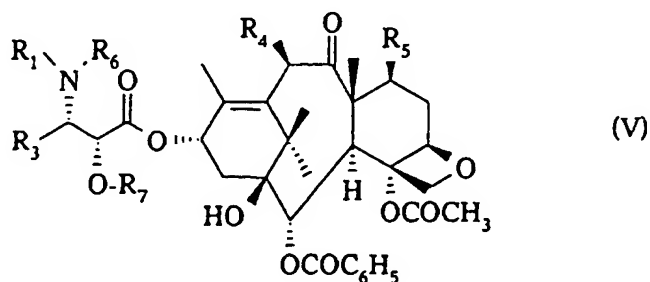
dans laquelle R_4 est défini comme dans l'une des revendications 1, 2 ou 3 et R_5 représente un radical trifluorométhanesulfonyloxy ou forme une liaison avec l'atome de carbone du radical méthyle en α de façon à former un cycle cyclopropane, au moyen d'un acide de formule générale :



10

dans laquelle R_1 et R_3 sont définis comme dans l'une des revendications 1, 2 ou 3, ou bien R_6 représente un atome d'hydrogène et R_7 représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy, et ou bien R_6 et R_7 forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons, ou d'un dérivé de cet acide pour obtenir un ester de formule

15 générale :



- dans laquelle R₁, R₃, R₄, R₅, R₆ et R₇ sont définis comme précédemment, puis remplace les groupements protecteurs représentés par R₇ et/ou R₆ et R₇ par des atomes d'hydrogène et, lorsque R₅ représente un radical trifluorométhanesulfonyloxy, élimine ce radical de façon à former un cycle cyclopropane avec l'atome de carbone du
- 5 radical méthyle en α .

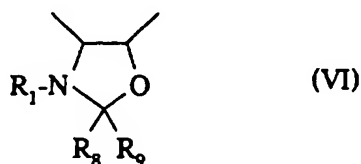
- 5 - Procédé selon la revendication 4 caractérisé en ce que l'on effectue l'estérification au moyen d'un acide de formule générale (IV) en présence d'un agent de condensation et d'un agent d'activation dans un solvant organique à une température comprise entre -10 et 90°C.
- 10 6 - Procédé selon la revendication 4 caractérisé en ce que l'on effectue l'estérification au moyen d'un acide de formule générale (IV) sous forme d'anhydride symétrique en opérant en présence d'un agent d'activation dans un solvant organique à une température comprise entre 0 et 90°C.

- 7 - Procédé selon la revendication 4 caractérisé en ce que l'on effectue
- 15 l'estérification en utilisant l'acide de formule générale (IV) sous forme d'halogénure ou sous forme d'anhydride mixte avec un acide aliphatique ou aromatique, éventuellement préparé in situ, en présence d'une base en opérant dans un solvant organique à une température comprise entre 0 et 80°C.

- 8 - Procédé selon la revendication 4 caractérisé en ce que l'on remplace les
- 20 groupements protecteurs R₇ et/ou R₆ et R₇ par des atomes d'hydrogène en opérant de la manière suivante :

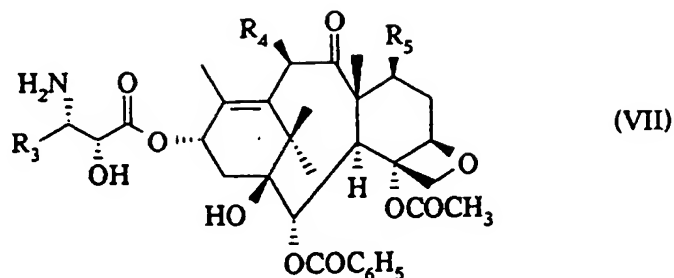
- 1) lorsque R₆ représente un atome d'hydrogène et R₇ représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy, on remplace les groupements protecteurs par des atomes d'hydrogène s'effectue au moyen d'un acide minéral ou organique utilisé seul
- 25 ou en mélange en opérant dans un solvant organique choisi parmi les alcools, les éthers, les esters, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés, les hydrocarbures aromatiques ou les nitriles à une température comprise entre -10 et 60°C,

2) lorsque R₆ et R₇ forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons et plus particulièrement un cycle oxazolidine de formule générale :

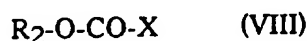


dans laquelle R₁ est défini comme dans l'une des revendications 1, 2 ou 3, R₈ et R₉,
 5 identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical aralcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone et la partie aryle représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical aryle représentant un radical phényle éventuellement
 10 substitué par un ou plusieurs radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou bien R₈ représente un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical trihalométhyle ou un radical phényle substitué par un radical trihalométhyle et R₉ représente un atome d'hydrogène, ou bien R₈ et R₉ forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un cycle ayant 4 à 7 chaînons, on remplace le
 15 groupement protecteur formé par R₆ et R₇ par des atomes d'hydrogène en opérant, selon les significations de R₁, R₈ et R₉, de la manière suivante :

a) lorsque R₁ représente un radical tert-butoxycarbonyl, R₈ et R₉,
 identiques ou différents, représentent un radical alcoyle ou un radical aralcoyle ou aryle, ou bien R₈ représente un radical trihalométhyle ou un radical phényle substitué
 20 par un radical trihalométhyle, et R₉ représente un atome d'hydrogène, ou bien R₈ et R₉ forment ensemble un cycle ayant de 4 à 7 chaînons, on traite de l'ester de formule générale (V) par un acide minéral ou organique éventuellement dans un solvant organique tel qu'un alcool pour obtenir un produit de formule générale :



dans laquelle R_3 , R_4 et R_5 sont définis dans l'une des revendications 1, 2 ou 3, que l'on acyle au moyen de chlorure de benzoyle dans lequel le noyau phényle est éventuellement substitué, de chlorure de thénioyle, de chlorure de furoyle ou d'un produit de formule générale :



dans laquelle R_2 est défini comme précédemment et X représente un atome d'halogène ou un reste $-O-R_2$ ou $-O-CO-O-R_2$, pour obtenir un produit de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II).

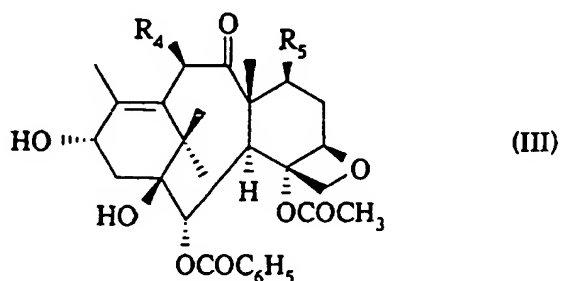
- 10 b) lorsque R_1 représente un radical benzoyle éventuellement substitué, thénioyle ou furoyle ou un radical R_2O-CO- dans lequel R_2 est défini comme précédemment, R_8 représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical phényle substitué par un ou plusieurs radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone et R_9 représente un atome d'hydrogène, on
- 15 remplace le groupement protecteur formé par R_6 et R_7 par des atomes d'hydrogène en présence d'un acide minéral ou organique utilisé seul ou en mélange en quantité stoechiométrique ou catalytique, en opérant dans un solvant organique choisi parmi les alcools, les éthers, les esters, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés et les hydrocarbures aromatiques à une température comprise
- 20 entre -10 et 60°C , de préférence entre 15 et 30°C .

9 - Procédé selon la revendication 4 caractérisé en ce que l'on élimine le radical R_5 représentant un radical trifluorométhanesulfonyloxy pour former une liaison avec l'atome de carbone du radical méthyle en α au moyen d'un halogénure de métal alcalin ou d'un azoture de métal alcalin ou d'un sel d'ammonium en opérant dans un

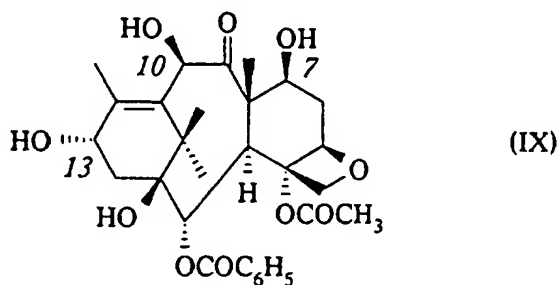
25 solvant organique choisi parmi les éthers, les nitriles ou les esters aliphatiques seul ou

en mélange à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du mélange réactionnel.

10 - Procédé de préparation d'un nouveau taxoïde de formule générale :



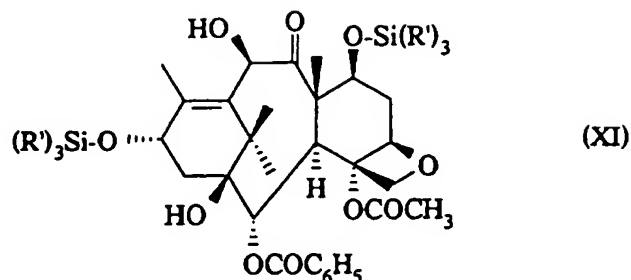
- 5 dans laquelle R_4 est défini comme dans l'une des revendications 1, 2 ou 3 et R_5 représente un radical trifluorométhanesulfonyloxy ou forme une liaison avec l'atome de carbone du radical méthyle en α caractérisé en ce que l'on traite la 10-désacétylbaccatine III de formule :



- 10 par un halogénure de silyle de formule générale :



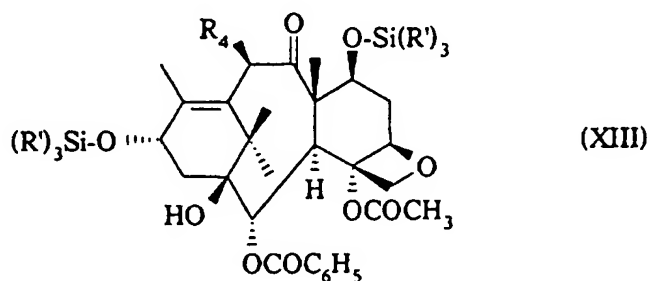
dans laquelle les symboles R' , identiques ou différents, représentent un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical phényle, ou un radical phényle pour obtenir un produit de formule générale :



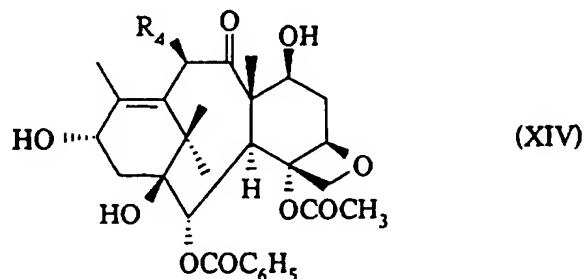
dans laquelle R' est défini comme précédemment, que l'on traite par un produit de formule générale :



- 5 dans laquelle R'₄ est tel que R'₄-O est identique à R₄ comme dans l'une des revendications 1, 2 ou 3 et X₁ représente un atome d'halogène ou un reste d'ester réactif tel qu'un reste d'ester sulfurique ou sulfonique pour obtenir un produit de formule générale :



- 10 dans laquelle R' et R₄ sont définis comme précédemment, dont on remplace les groupements protecteurs silylés par des atomes d'hydrogène pour obtenir un produit de formule générale :



- 15 dans laquelle R₄ est défini comme précédemment, que l'on traite par un dérivé de l'acide trifluorométhanesulfonique pour obtenir un produit de formule générale (III)

dans laquelle R₅ représente un radical trifluorométhanesulfonyloxy, que l'on traite éventuellement par un halogénure de métal alcalin ou un azoture de métal alcalin ou un sel d'ammonium en opérant dans un solvant organique choisi parmi les éthers et les nitriles et les esters aliphatiques seul ou en mélange à une température comprise
5 entre 20°C et la température d'ébullition du mélange réactionnel, pour obtenir un produit de formule générale (III) dans laquelle R₅ forme une liaison avec l'atome de carbone du radical méthyle en α .

11 - Le tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S)
d'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 β méthoxy-10 β méthylène-7 β ,8 β
10 oxo-9 nor-19 taxène-11 yle-13 α .

12 - Le tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S)
d'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 β éthoxy-10 β méthylène-7 β ,8 β
oxo-9 nor-19 taxène-11 yle-13 α .

13 - Le tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S)
15 d'acétoxy-4 α benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 β (propyl-1)oxy-10 β méthylène-
7 β ,8 β oxo-9 nor-19 taxène-11 yle-13 α

14 - Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient au moins
un produit selon l'une des revendications 1, 2 ou 3 pour lequel Z représente un radical
de formule générale (II) en association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants
20 pharmaceutiquement acceptables et éventuellement un ou plusieurs composés
compatibles et pharmacologiquement actifs.

15 - Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient au moins
un produit selon la revendication 11 en association avec un ou plusieurs diluants ou
adjuvants pharmaceutiquement acceptables et éventuellement un ou plusieurs
25 composés compatibles et pharmacologiquement actifs.

16 - Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient au moins
un produit selon la revendication 12 en association avec un ou plusieurs diluants ou

adjuvants pharmaceutiquement acceptables et éventuellement un ou plusieurs composés compatibles et pharmacologiquement actifs.

- 17 - Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient au moins un produit selon la revendication 13 en association avec un ou plusieurs diluants ou
- 5 adjuvants pharmaceutiquement acceptables et éventuellement un ou plusieurs composés compatibles et pharmacologiquement actifs.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat'l Application No

PCT/FR 96/00559

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D365/14 C07D407/12 C07D409/12 C07D417/12 A61K31/335

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO,A,95 09163 (RHONE-POULENC) 6 April 1995 see page 1 - page 3; claims; figure III	1,17
A	US,A,5 254 580 (SHU-HUI CHEN) 19 October 1993 see the whole document	1-17

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 July 1996

Date of mailing of the international search report

0 5. 07. 96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Francois, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internat'l Application No

PCT/FR 96/00559

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9509163	06-04-95	FR-A- 2710642	07-04-95
		AU-B- 7786794	18-04-95
		ZA-A- 9407455	15-05-95

US-A-5254580	19-10-93	AT-T- 136460	15-04-96
		AU-B- 656475	02-02-95
		AU-B- 4155693	06-01-94
		CA-A- 2099211	20-07-94
		CA-A- 2099232	02-01-94
		CN-A- 1082541	23-02-94
		DE-D- 69302137	15-05-96
		EP-A- 0577082	05-01-94
		EP-A- 0577083	05-01-94
		HU-A- 64529	28-01-94
		JP-A- 6179665	28-06-94
		JP-A- 6179666	28-06-94
		NO-A- 932371	03-01-94
		NZ-A- 248017	22-12-94
		PL-A- 299513	07-03-94
		US-A- 5294637	15-03-94

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Deman internationale No
PCT/FR 96/00559

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 C07D395/14 C07D407/12 C07D409/12 C07D417/12 A61K31/335

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO,A,95 09163 (RHONE-POULENC) 6 Avril 1995 voir page 1 - page 3; revendications; figure III	1,17
A	US,A,5 254 580 (SHU-HUI CHEN) 19 Octobre 1993 voir le document en entier	1-17

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "B" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

1 Juillet 1996

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

0 5. 07. 96

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tél. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Francois, J

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux numéros de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 96/00559

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO-A-9509163	06-04-95	FR-A- 2710642	07-04-95
		AU-B- 7786794	18-04-95
		ZA-A- 9407455	15-05-95

US-A-5254580	19-10-93	AT-T- 136460	15-04-96
		AU-B- 656475	02-02-95
		AU-B- 4155693	06-01-94
		CA-A- 2099211	20-07-94
		CA-A- 2099232	02-01-94
		CN-A- 1082541	23-02-94
		DE-D- 69302137	15-05-96
		EP-A- 0577082	05-01-94
		EP-A- 0577083	05-01-94
		HU-A- 64529	28-01-94
		JP-A- 6179665	28-06-94
		JP-A- 6179666	28-06-94
		NO-A- 932371	03-01-94
		NZ-A- 248017	22-12-94
		PL-A- 299513	07-03-94
		US-A- 5294637	15-03-94

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.